

Aus dem Fachbereich III Klinikum Charlottenburg WE 16
Kinderklinik und Poliklinik
Kaiserin Auguste Viktoria Haus
Direktor: Prof. Dr. H. Helge

Glukosetoleranz und Insulinsekretion bei Geschwistern diabetischer Kinder

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ellen Friedemann, geb. Wagner
aus Tegernsee

1977
—

Aus dem Fachbereich III Klinikum Charlottenburg WE 16
Kinderklinik und Poliklinik
Kaiserin Auguste Viktoria Haus
Direktor: Prof. Dr. H. Helge

Glukosetoleranz und Insulinsekretion bei Geschwistern diabetischer Kinder

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ellen Friedemann, geb. Wagner

aus Tegernsee

Referent: Professor Dr. Bruno Weber

Korreferent: Professor Dr. Klaus Börner



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 10.8.1977

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	1
2. Probanden und Methodik	3
2.1. Probanden	3
2.1.1. Normale Versuchspersonen	3
2.1.2. Geschwister diabetischer Kinder	3
2.1.3. Untersuchungsbedingungen	5
2.2. Methodik	6
2.2.1. Oraler Glukosebelastungstest	7
2.2.2. Kombiniertes intravenöser Glukose- und Tolbutamidbelastungstest	7
2.2.3. Laborbestimmungsmethoden	8
2.2.3.1. Blutglukose	8
2.2.3.2. Plasmainsulin	8
2.3. Auswertung der Ergebnisse	10
3. Ergebnisse	11
3.1. Oraler Glukose-Toleranz-Test	11
3.1.1. Verhalten der Blutglukose	11
3.1.1.1. GdK mit normaler Glukosetoleranz	14
3.1.1.2. GdK mit abnormer Glukosetoleranz	14
3.1.1.3. GdK mit erniedrigten Blutglukosewerten	16
3.1.2. Verhalten des Plasmainsulins	16
3.1.2.1. Insulinreaktion der GdK mit normaler GT	19
3.1.2.2. Insulinreaktion der GdK mit abnormer GT	20
3.1.2.3. Insulinreaktion der GdK mit erniedrigten Blutglukosewerten	20
3.2. Intravenöser Glukosetoleranztest	21
3.2.1. Verhalten der Blutglukose	21
3.2.2. Verhalten des Plasmainsulins	29
3.3. Intravenöser Tolbutamidtest	30
3.3.1. Verhalten der Blutglukose	33
3.3.2. Verhalten des Plasmainsulins	33
3.4. Insulin/Glukose-Quotienten aller drei Tests	38
4. Diskussion der Ergebnisse	39

5.	Zusammenfassung	46
	Literaturverzeichnis	47
	Abkürzungsverzeichnis	58
	Anhang	
	Tabellen	

1. EINLEITUNG

Erbfaktoren spielen zweifellos eine wesentliche Rolle für die Disposition zum Diabetes mellitus. Der Vererbungsmodus ist jedoch noch unklar. Während Steinberg [1961] und Pincus und White [1933] der Auffassung waren, daß die diabetische Erbanlage durch ein einziges monolokuläres Gen repräsentiert und der Erbmodus rezessiv sei, sprach sich Günther [1963] eher für einen unregelmäßig dominanten Erbgang aus.

Pyke et al. [1967, 1970] und Cerasi und Luft [1967] untersuchten homozygote Zwillinge, von denen einer bereits manifester Diabetiker war, um festzustellen, ob der nicht-diabetische Zwilling auf Grund der Vererbungsstruktur Veränderungen der Glukosetoleranz und der Insulinsekretion zeigte. Tatsächlich wurden abgeschwächte Glukosetoleranz und erniedrigte initiale Insulinsekretion nach Glukose gegenüber einem Normalkollektiv gefunden.

Da Pyke et al. jedoch diese Ergebnisse nur bei ca. 50 % ihrer untersuchten Zwillingsgruppe feststellten, nahmen sie multifaktorielle Einflüsse auf die Entwicklung zum Diabetes an, d.h. daß neben genetischen andere Faktoren bei der Pathogenese des Diabetes mellitus eine Rolle spielen (s.auch Colwell et al. [1967], Drash [1963] und Fajans [1965, 1973]).

Tattersall und Pyke [1972] untersuchten ebenfalls homozygote Zwillinge und fanden eine Heterogenität des juvenilen insulinpflichtigen und des nicht-insulinpflichtigen Altersdiabetes. Zwillinge von jugendlichen Diabetikern verhielten sich überwiegend diskordant, diejenigen von Altersdiabetikern überwiegend koncordant zu ihren kranken Geschwistern. Sie kamen daher zu dem Ergebnis, daß für die Ätiologie des juvenilen Diabetes andere als erbliche Realisationsfaktoren überwiegen müssen.

Tattersall et al. [1975] konnten bei Untersuchungen von Eltern und Geschwistern von jugendlichen Diabetikern des "matury onset" und des klassischen juvenilen Typs dieselbe unterschiedliche Erblichkeit dieser beiden Diabetestypen feststellen.

Auch Frias und Roosenbloom [1973] schlossen auf Grund ihrer Er-

gebnisse auf multifaktorielle Vererbung des Diabetes mellitus.

Durch diese Arbeiten konnten die oben erwähnten Ansichten und Ergebnisse von Steinberg, Pincus et al. und Günther widerlegt werden.

Bei genetisch praedisponierten Menschen lassen sich möglicherweise bereits defekte Insulinsekretion oder eine andere Stoffwechselalteration nachweisen. Diese können jedoch bei frühzeitiger Erfassung diabetischer Stoffwechselstörungen durch geeignete therapeutische Maßnahmen wie diätetische Behandlung verzögert oder sogar verhindert werden. Zu diesem Zweck wurden Geschwister diabetischer Kinder (GdK) unterschiedlichen Testverfahren unterzogen und ihre Blutglukose- und Insulinverhalten geprüft. Die Ergebnisse wurden denen eines eigenen vergleichbaren Normkollektives gegenüber gestellt.

Neben der Erfassung von Normabweichungen der genetisch belasteten Kinder galt es, in dieser Studie ein möglichst empfindliches und spezifisches Testverfahren durch Vergleich der Belastungstests einerseits und der Blutglukose- und Insulinveränderungen andererseits herauszufinden.

2. PROBANDEN UND METHODIK

2.1. Probanden

In dieser Studie wurden 52 Kinder und Jugendliche untersucht. Sie wurden in zwei Gruppen unterteilt:

- a) Stoffwechselgesunde (normale) Versuchspersonen (NVP),
- b) Geschwister diabetischer Kinder (GdK).

Ihre individuellen Daten (Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht) sind in den Tabellen 1 a u. b zusammengefaßt.

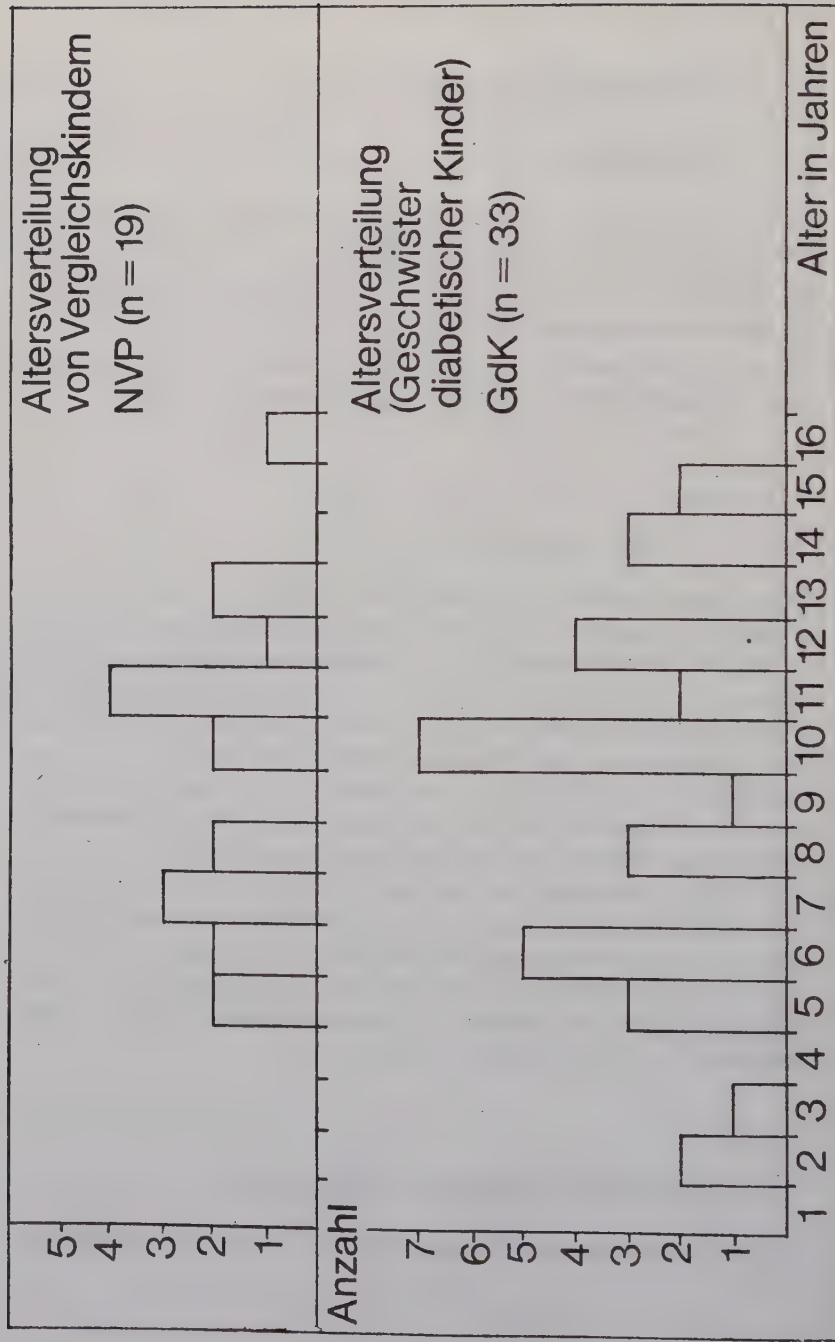
2.1.1. Normale Versuchspersonen (NVP)

Diese Gruppe umfaßte 19 Kinder und Jugendliche aus 15 Familien, davon 6 Jungen und 13 Mädchen. Ihr Durchschnittsalter betrug 9 Jahre (5 bis 16 Jahre). 13 Probanden entstammten dem Patientengut der Universitäts-Kinderklinik Berlin. Sie befanden sich in der Genesungsphase nach nicht-metabolischen, nicht-konsumierenden Erkrankungen. Die Glukosetoleranztests wurden erst zu dem Zeitpunkt durchgeführt, als die Kinder nicht mehr bettlägerig waren, sich bewegen konnten und nicht mehr unter medikamentöser Behandlung standen. Die übrigen waren gesunde Kinder, deren Eltern vorher über das Ziel der Untersuchung orientiert wurden. Das wichtigste Kriterium für die Auswahl der stoffwechselgesunden Versuchspersonen war die Aussage nach bestem Wissen der Eltern, daß kein Diabetes mellitus, weder vom juvenilen insulinabhängigen noch vom später sich manifestierenden insulinunabhängigen Typ in der Familie vorkam.

2.1.2. Geschwister diabetischer Kinder (GdK)

Diese Gruppe umfaßte 33 Kinder und Jugendliche aus 26 Familien

Abb. 1: Altersverteilung von GdK und NVP.
Das Durchschnittsalter liegt in beiden Gruppen bei 9 Jahren.



im Alter zwischen 2 und 15 Jahren; das Durchschnittsalter lag bei 9 Jahren.

Die Altersverteilung im Vergleich zum Normkollektiv ist in Abb. 1 dargestellt.

Es wurden in dieser Studie ausschließlich Geschwister insulinbedürftiger diabetischer Kinder untersucht, die in der Diabetesprechstunde der Universitätskinderklinik betreut wurden.

Probanden, deren Körpergewicht das mittlere Gewicht für die Länge (Heimendinger [1958]) um 20 % und mehr überschritt, galten als adipös. Danach wurden 3 weitere GdK zwar getestet, jedoch wegen Übergewicht aus der Studie herausgenommen.

Vor der Durchführung der Glukosetoleranztests mußte sich jedes Kind einer eingehenden körperlichen Untersuchung unterziehen, und es wurde eine gründliche Familien- und Eigenanamnese erhoben.

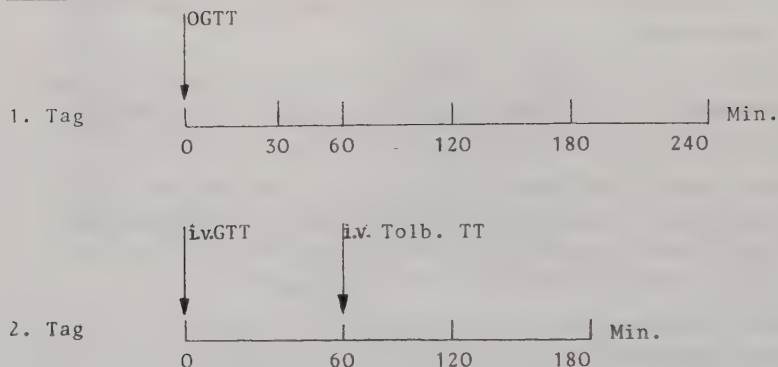
2.1.3. Untersuchungsbedingungen

Ein Kind wurde nur dann zum Test zugelassen, wenn die vorherige körperliche Untersuchung ohne pathologischen Befund ausfiel.

Alle Probanden wurden 3 Tage vorher normal ernährt, womit nach unserer Meinung bei ausreichendem Appetit die Forderung der WHO [1965] nach KH-reicher Ernährung vor der Untersuchung erfüllt war. Bei weniger gutem Appetit des Kindes wurde die Nahrung mit Süßspeisen angereichert. Nach 14-stündiger Nahrungskarenz über Nacht und halbstündiger Ruhe im Liegen bei den ambulant zur Untersuchung einbestellten Patienten wurden Plastikverweilkanülen oder - vor allem bei kleineren Kindern - Infusionskanülen aus Metall in eine Unterarmvene eingelegt und mit einem Mandrin oder mit Hilfe einer Dauertropfinfusion mit 0,9 %iger NaCl-Lösung offengehalten. Die Blutentnahmen erfolgten aus möglichst wenig gestauter Vene ohne Aspiration in heparinisierte Zentrifugenröhrchen (0,04 ml Liquemin[®] = ca. 100 USPE pro Röhrchen).

Der Testplan geht aus dem folgenden Schema

Arbeitsplan:



hervor. Der Nachteil der Doppelbelastung mit Glukose und Tolbutamid am 2. Tag wurde zugunsten der nur einmal nötigen Venenpunktion in Kauf genommen.

Nach vorsichtigem Schütteln wurden von dem entnommenen, heparinisierten Blut 2 mal 0,1 ml in Blutzuckerplastikröhrchen für die enzymatische Blutzuckerbestimmung abpipettiert. Der Rest wurde möglichst rasch zentrifugiert und bei -15°C bis -30°C bis zur Insulinbestimmung eingefroren, da aufgrund begrenzter Laborkapazität eine direkt anschließende Untersuchung der Proben nicht möglich war.

2.2. Methodik

Zur Untersuchung der Glukose-Verwertung und der Insulinsekretion wurden bei jedem Kind 3 Belastungstests durchgeführt:

- Oraler Glukosetoleranztest (OGTT)
- Intravenöser Glukosetoleranztest (i.v.GTT)
- Tolbutamidtest (i.v. Tolbut.-TT)

2.2.1. Oraler Glukosebelastungstest

Unter Grundumsatzbedingungen wurde am Morgen des ersten Untersuchungstages mit der oralen Glukosebelastung begonnen.

Nach der Entnahme von 2 Nüchternblutproben im Abstand von 30 Minuten tranken die Probanden die für das jeweilige Gewicht berechnete Glukosemenge von 1,75 g (Gluko-50-Probetrunk) pro kg Körpergewicht zügig aus. Eine Maximaldosis von 100 g Glukose wurde nicht überschritten. Die weiteren Blutabnahmen erfolgten 15, 30, 60, 120, 180 und 240 Minuten nach Einnahme der Glukose.

2.2.2. Kombinierter intravenöser Glukose- und Tolbutamidbelastungstest

Am folgenden Tag wurde zunächst die intravenöse Glukosebelastung mit 0,5 g Glukose pro kg Körpergewicht, 60 Minuten später die Tolbutamidbelastung mit 0,02 g pro kg Körpergewicht, durchgeführt. Nach der Nüchternblutentnahme wurde die Glukose langsam innerhalb von 2 Minuten intravenös injiziert. Die Zeitnahme begann nach Injektion der Hälfte der berechneten Glukosemenge.

Nach 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50 und 60 Minuten erfolgten die Blutentnahmen.

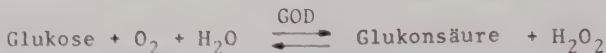
Tolbutamid (Rastinon) wurde ebenfalls langsam, innerhalb von 2 Minuten, intravenös injiziert, Blut zur Blutglukose- und Insulinbestimmung wurde nach 5, 10, 15, 30, 45, 60 und 120 Minuten entnommen. Der letzte Wert des vorausgegangenen i.v.-Glukosetoleranztests (60 Minuten-Wert) war der Ausgangswert des Tolbutamidtests.

Nach der Rastinongabe traten bei einigen Kindern Übelkeit, Schwindel, Schweißausbruch, Gesichtsrötung und Mattigkeit unterschiedlicher Intensität auf. Diese Symptome waren nach spätestens 5 Minuten abgeklungen und führten in keinem Fall zur Unterbrechung des Tests.

2.2.3. Laborbestimmungsmethoden

2.2.3.1. Blutglukose

Die Blutglukosekonzentration des venösen Blutes wurde enzymatisch als wahre Glukose nach der Glukoseoxydasemthode bestimmt. Glukoseoxydase katalysiert die Oxydation von Glukose nach folgender Gleichung:



Bei dieser Reaktion entsteht Wasserstoffperoxyd, das mittels Peroxydase und einem Chromogen als Akzeptor unter Farbstoffentwicklung und Wasserfreisetzung umgesetzt wird. Die Menge des entstandenen Farbstoffs ist der Glukosekonzentration proportional. Da die heute international empfohlenen SI-Einheiten [1975] bei Beginn dieser Arbeit im Jahre 1971 noch nicht üblich waren, erfolgten die Konzentrationsangaben der Blutglukose in mg/dl.

2.2.3.2. Plasmainsulin

Die Messung der Plasmainsulinkonzentration erfolgte radioimmunologisch mit einer Doppel-Antikörpermethode. Verwendung fand eine Modifikation (Quabbe [1969]) der Bestimmungsmethode nach Hales und Randle [1963]. Die Methode beruht auf dem folgenden von Yalow und Berson [1959] entwickelten Prinzip:

Eine konstante Menge Antiinsulinserum wird mit dem zu untersuchenden Serum und einer bestimmten Menge mit Jod 125 markiertem Insulin inkubiert. Radioaktiv markiertes und endogenes Insulin konkurrieren um den Insulin-Antikörper. Der Anteil des gebundenen endogenen Insulins ist seiner Konzentration im Plasma direkt proportional und nimmt mit steigenden Konzentrationen zu. Die Verdrängung des radioaktiven Insulins vom Antikörper dient als Meßgröße und kann durch Verwendung bekannter Insulinmengen als Standards exakt quantifiziert werden. Die Konzentrationen unbekannter Seren werden an einer Standardkurve abgelesen.

Die hier verwendete Testkombination des Radio Chemical Center, Amersham, Engl. enthält einen Doppel-Antikörperkomplex als "binding reagent", in dem der Insulinantikörper (im Meerschweinchen gegen Schweineinsulin erzeugt) durch ein Anti-Gammaglobulin-Serum (im Kaninchen gegen Meerschweinchen γ -Globulin erzeugt) präzipitiert wird. Durch diese Methode soll eine Bindung zwischen präzipitierendem Antiserum und Plasmaglobulinen des zu untersuchenden Materials verhindert werden.

Die Trennung des präzipitierten Insulin-Antikörperkomplexes vom freien, nicht gebundenen Insulin erfolgt bei der Modifikation nach Quabbe durch Zentrifugation. Anschließend wird die Radioaktivität des gebundenen Hormons gemessen und das Ergebnis in Prozent der ursprünglich zugegebenen Gesamtradioaktivität angegeben.

Die Richtigkeit der Methode geht aus Tab. 1 hervor, die die Konzentrationen wiederholt gemessener Plasmen mit ihren Mittelwerten, Standardabweichungen, den Variationskoeffizienten und der Wiederfindungsrate des zum Poolserum K_0 zugesetzten Schweineinsulins wiedergibt.

Die untere Nachweisgrenze lag bei 5 $\mu\text{E/ml}$.

Probe	Schweine- insulinzu- satz ($\mu\text{E/ml}$)	$\bar{x}$ $\mu\text{E/ml}$	Wieder- findungsrate %	s x $\mu\text{E/ml}$	Variations- koeffizient %
K_0	-	11	-	2,4	23
K_1	+ 40	49,5	97	4,7	9,4
K_2	+ 80	90	99	7,1	7,9
K_0	-	10	-	1,4	14
K_1	+ 25	35	100	2,2	6,3
K_2	+ 50	60	100	3,1	5,2

Tab. 1: Mittelwerte, Standardabweichungen, Variationskoeffizient und Wiederfindungsrate in % des zugesetzten Schweineinsulins von wiederholt bestimmten Plasmaproben.

2.3. Auswertung der Ergebnisse

Für die Auswertung der Ergebnisse aller drei Tests wurden folgende statistische Methoden verwendet:

Berechnung des Mittelwertes $\bar{x}$, der einfachen Standardabweichung der Mittelwerte sowie der Student-Test für die Signifikanzberechnung der Mittelwertdifferenzen.

Als Normbereich wurden Mittelwert ± 2 Standardabweichungen des Normkollektivs bezeichnet. Werte über und unter dem 2s-Bereich wurden als abnorm angesehen.

Die gesamte Hormonausschüttung und Glukosemenge innerhalb einer Zeiteinheit wurde durch Berechnung der Flächen unter den Mittelwertskurven nach der Formel

$$F = \sum_{i=1}^{i=n} F_i$$
$$F_i = 1/2 (x_2 - x_1) (y_1 + y_2)$$

angegeben.

Die Gesamtfläche F setzt sich aus einer Anzahl (n) von Einzelflächen F_i zusammen, die der Zahl der zwischen den Untersuchungszeiten vorhandenen Intervalle (i) entspricht. Dabei geben $x_1 - x_2$ das jeweilige Zeitintervall in Minuten, $y_1 - y_2$ die angrenzenden Insulin- bzw. Blutzuckerkonzentrationen in $\mu\text{E/ml}$ bzw. mg/dl an.

Insulin- und Glukose-Flächen wurden in Beziehung zueinander gesetzt und ergaben die Größe Insulin/Glukose [$\mu\text{E/ml}$].

3. ERGEBNISSE

3.1. Oraler Glukose-Toleranz-Test

3.1.1. Verhalten der Blutglukose

Tabellen 2 a und b geben individuelle Blutglukosewerte, ihre Mittelwerte und Standardabweichungen der Kontroll- und Geschwistergruppen nüchtern und nach 4-stündigem oralem Glukosebelastungstest wieder.

Die mittleren Blutglukosekonzentrationen im venösen Blut betrugen bei den stoffwechselgesunden Vergleichskindern nüchtern 75 und 77, nach 30 Minuten 124, nach 60 Minuten 102, nach 120 Minuten 92, nach 180 Minuten 83 und nach 240 Minuten 60 mg/dl.

Abbildung 2 stellt die Mittelwertskurven beider Gruppen dar. Die Blutzuckerwerte der Geschwister diabetischer Kinder (GdK) ($n = 33$) lagen zu allen Blutentnahmezeiten oberhalb der Mittelwertskurve der normalen Versuchspersonen (NVP); der 2-Sigmabereich der Norm wurde jedoch zu keinem Zeitpunkt überschritten. Signifikante Unterschiede lagen bei 60 Minuten ($p < 0,005$) und 240 Minuten ($p < 0,001$).

Nach einem vergleichbarem Blutglukoseanstieg in beiden Gruppen wurde das Maximum im Mittel nach 30 Minuten erreicht.

Die Aufschlüsselung der Einzeldaten (s. Tab. 2 a u. b) zeigte BG-Maxima nach 30 Minuten bei 10 NVP (52 %) und 19 GdK (57 %), nach 60 Minuten bei 9 NVP (48 %) und 11 GdK (30 %).

Bei drei Geschwistern (9 %) wurde der Blutglukosegipfel verspätet, nach 2 bzw. erst nach 3 Stunden erreicht. Der Blutglukoseabfall des Geschwisterkollektivs erfolgte protrahiert, der Nüchternwert wurde im Gegensatz zur Vergleichsgruppe nach 4 Stunden noch nicht erreicht.

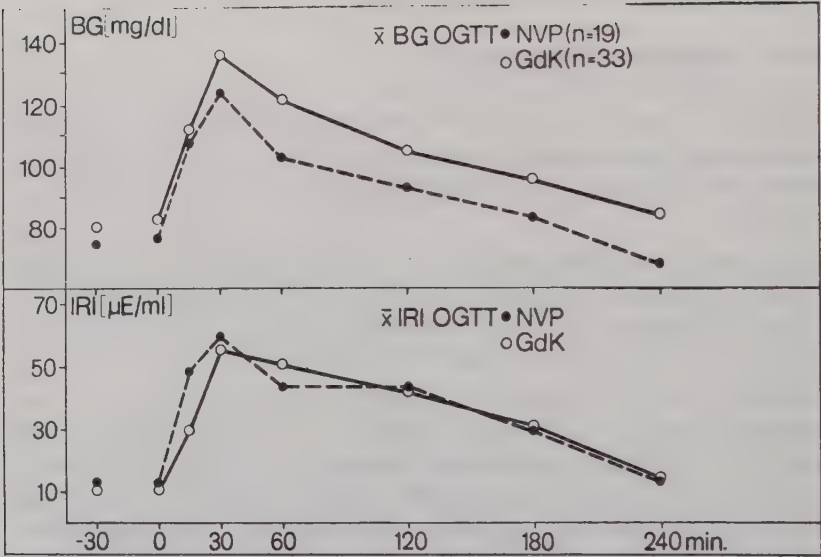


Abb. 2: Mittlere Blutglukose- und Insulin-
konzentrationen nach oraler Glukose-
gabe bei GdK und NVP.

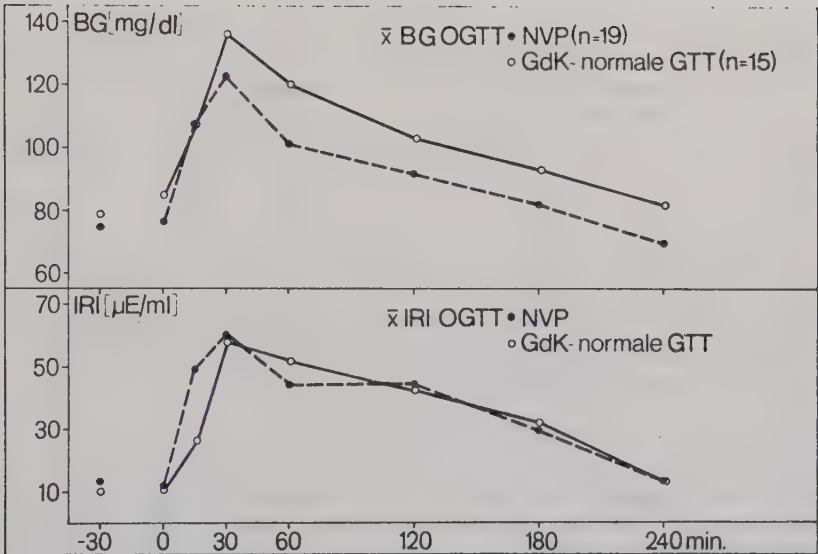


Abb. 3: Mittlere Blutglukose- und Insulinkonzentrationen nach oraler Glukosegabe bei GdK mit normaler Glukosetoleranz im Vergleich zu den NVP.

3.1.1.1. GdK mit normaler Glukosetoleranz

Bei der Aufschlüsselung der Einzelwerte der Blutglukose wiesen 15 GdK (45 %) eine normale Glukosetoleranz auf, d.h. Blutglukosewerte im 2 s-Bereich der Norm. Bei 12 Kindern der GdK-Gruppe wurden 1 oder mehrere Werte über dem Normbereich, bei 4 Kindern unter dem $\bar{x} - 2$ s-Spiegel der Norm gemessen. Bei 2 Probanden wurden sowohl zu niedrige als auch hohe Blutglukosewerte registriert.

Die Blutglukosemittelwertskurve des Kollektivs mit normaler Glukosetoleranz (Abb. 3) zeigte einen mit der oben bereits beschriebenen Kurve aller GdK ($n = 33$) fast deckungsgleichen Verlauf; beide Gruppen zeigten einen steilen Anstieg zum Maximalwert bei 30 Minuten.

Ein Kind der GdK mit normaler Glukosetoleranz erreichte den Höchstwert erst nach 3 Stunden. Alle Blutglukosemittelwerte lagen bei normalen Einzelwerten nüchtern und nach oraler Glukosebelastung über denen der Normalgruppe; signifikant gegenüber der Norm erhöht waren der 2- und 4-Stundenwert ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$).

3.1.1.2. GdK mit abnormer Glukosetoleranz

Weiterhin wurden nach dem gewählten Kriterium (Überschreitung des 2-Sigabereiches) 7 Kinder (21 %) mit einem Blutglukosewert (Grenzbereich, "borderline" = Gruppe A), 7 weitere (21 %) mit 2 und mehr BG-Werten oberhalb der 2-Sigmagrenze gefunden (pathologische GT = Gruppe B).

Bei der Auswertung der Verteilung der erhöhten BG-Werte auf die einzelnen Blutabnahmezeiten fiel ihre Häufung in der Spätphase des Tests, zur dritten und vierten Stunde auf, und zwar bei 57 % der erhöhten BG-Werte in der Gruppe A und bei 85 % in der Gruppe B. Die restlichen über den 2-s-Bereich liegenden BG-Werte verteilten sich bei der Gruppe A diffus auf die übrigen Blutab-

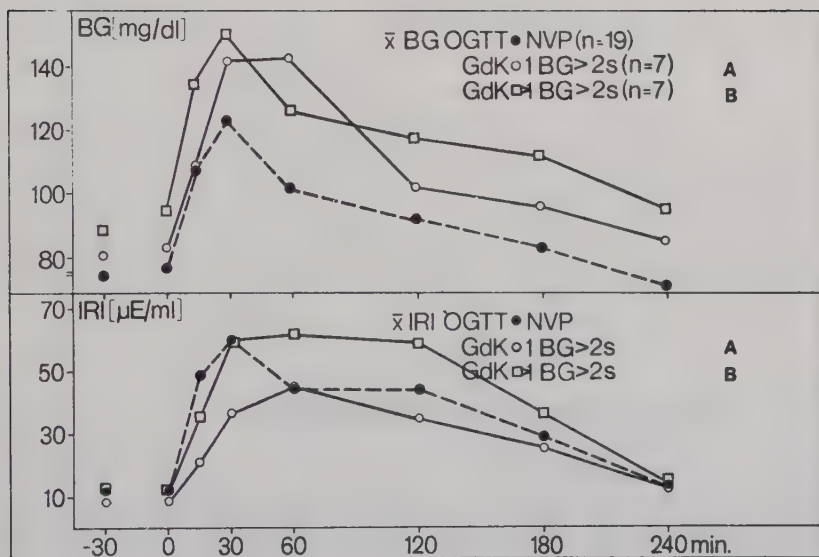


Abb. 4: Mittlere Blutglukose- und Insulinkonzentrationen nach oraler Glukosegabe bei GdK mit BG-Werten im oberen Grenzbereich (A) und pathologischer GT (B) im Vergleich zu den NVP.

nahmezeiten; bei Gruppe B mit pathologischer GT waren bereits 42 % der Nüchternspiegel erhöht. Abb. 4 zeigt die Mittelwertskurven dieser beiden GdK-Untergruppen im Vergleich zum Normalkollektiv. Beide Blutglukosekurven der Gruppen A und B lagen zu allen Blutabnahmezeiten über der Normalkurve, Geschwister der Gruppe A mit signifikantem Unterschied lediglich bei 60 Minuten ($p < 0,05$). Die Geschwister der Gruppe B zeigten dagegen signifikant über der Normalkurve liegende Werte nüchtern ($p < 0,005$), nach 15 ($p < 0,005$), nach 30 ($p < 0,05$), 120 ($p < 0,005$), 180 ($p < 0,005$) und 240 Minuten ($p < 0,01$). Die Maximalwerte wurden im Mittel nach einer Stunde bei der Gruppe A, nach 30 Minuten bei der Gruppe B erreicht.

3.1.1.3. GdK mit erniedrigten Blutglukosewerten

Unter den 33 Geschwistern diabetischer Kinder fanden sich auch solche mit BG-Werten unter der Normgrenze (Abb. 5), zwei Kinder mit einem (Gruppe C), drei Kinder mit mehr als einem Blutglukosewert unter dem 2-s-Bereich des Normkollektivs (Gruppe D).

Ihre Blutglukosemittelwerte zeigten zunächst in beiden Gruppen signifikant erniedrigte Nüchternwerte,
Gruppe C: 0 Minuten ($p < 0,005$),
Gruppe D: -30 Minuten ($p < 0,005$).

Die Kurve der Gruppe D lag weiterhin signifikant unter der Normalkurve bei 15 ($p < 0,01$), 120 ($p < 0,02$) und 180 Minuten ($p < 0,02$). Klinische Zeichen der Hypoglycämie traten bei keinem Kind dieser Gruppe auf. Nach 3 Stunden war ihr Nüchternwert wieder erreicht.

3.1.2. Verhalten des Plasmainsulins

Die Veränderungen der Plasmainsulinkonzentrationen der NVP ($n = 19$) und der GdK ($n = 33$) nach der oralen Glukosegabe gehen

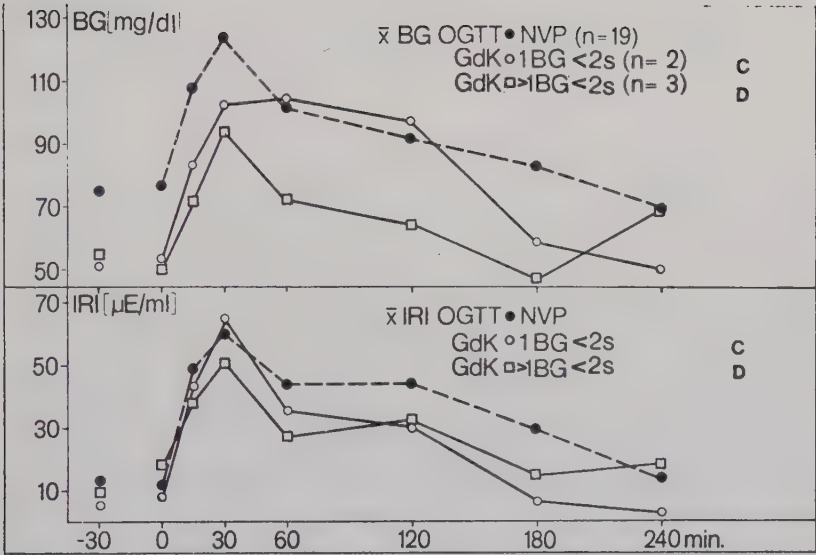


Abb. 5: Mittlere Blutglukose- und Insulinkonzentrationen nach oraler Glukosegabe bei GdK mit erniedrigten BG-Werten (C + D) im Vergleich zu den NVP.

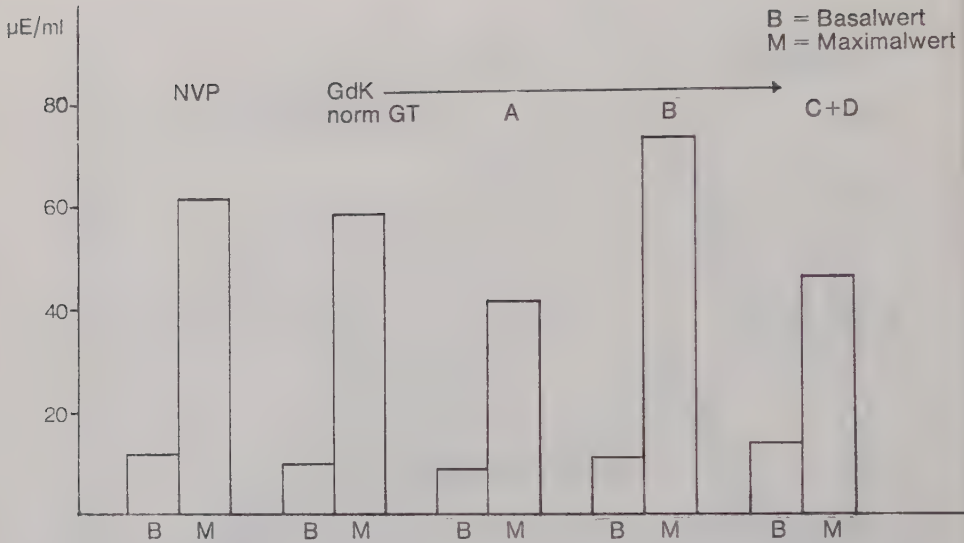


Abb. 6: Basale und maximale Insulinkonzentrationen während des OGTT bei den Untergruppen der GdK (A = Grenzbereich, B = pathol. GT, C + D = erniedrigte BG-Werte) im Vergleich zu den NVP.

aus den Tabellen 3a und b hervor. Abbildung 2 zeigt die Insulinkurve aller GdK gegenüber der Vergleichsgruppe. Die Insulinkonzentrationen stimmten in beiden Gruppen weitgehend überein. Lediglich der Anstieg zum Gipfel der Kurve bei 30 Minuten geschah langsamer in der Gruppe der GdK, statistisch jedoch nicht erfaßbar.

Bei der Berechnung des mittleren Anstiegs vom Nüchtern- zum Maximalwert aller Einzelkurven ergab sich für die NVP ein mittlerer Maximalwert von 61,6 Microeinheiten/ml gegenüber 57,2 bei den GdK; der Unterschied war nicht signifikant (s. Abb. 6).

3 der Geschwister (9 %) wiesen Insulinerhöhungen auf, die unter dem niedrigsten Wert der Vergleichsgruppe, d.h. unter 20 Microeinheiten/ml lagen. Diese Kinder wurden willkürlich als sogenannte "low insulin responders" (LIR) bezeichnet. Dieses Ergebnis stimmt mit den Untersuchungen von Cerasi und Luft [1970] überein, die bei Kindern mit einem diabeteskranken Eltern- oder Geschwisterteil eine verzögerte und verringerte Insulinausschüttung bei Hypoglycämie fanden. 5 der Geschwister (15 %) zeigten eine "high insulin response" (HIR), d.h. ein oder mehrere Insulinwerte während des Testverlaufs lagen über dem 2 s-Bereich des Normkollektivs.

3.1.2.1. Insulinreaktion der GdK mit normaler Glukosetoleranz

Die dieser Gruppe zugehörigen Insulin-Mittelwerte gehen aus Abb. 3 hervor.

Wie bei der Gesamtgruppe aller Geschwister fiel auch hier der gering verzögerte Anstieg zum Maximalwert auf, der jedoch wie bei den NVP nach 30 Minuten erreicht wurde. Kein Insulinwert dieses Kollektivs wich signifikant von der Norm ab. Auch unterschieden sich der mittlere Hormonanstieg vom Nüchtern- zum Maximalwert mit 58,5 Microeinheiten/ml nicht von dem des Normkollektivs mit 61,6 Microeinheiten/ml (s. Abb. 6).

Ein Kind zeigte einen unter der Norm liegenden Maximalanstieg von nur 16 Microeinheiten/ml über den Basalwert und war damit als "low insulin responder" (LIR) zu bezeichnen. 3 Kinder wiesen einen bzw. zwei Hormonwerte über der 2-Sigmagrenze auf und galten daher als "high insulin responders" (HIR).

3.1.2.2. Insulinreaktion der GdK mit abnormer Glukosetoleranz

Kinder der Gruppe A zeigten eine schwächere Insulinantwort mit einem verzögerten Anstieg zum Maximum, das wie bei der Blutglukose 30 Minuten später als bei der NVP-Gruppe erreicht wurde. Die Abweichungen von der Norm waren jedoch statistisch nicht signifikant. Der mittlere Insulinanstieg vom Basal- zum Maximalwert spiegelte mit 41,6 Microeinheiten/ml gegenüber 61,6 Microeinheiten/ml der NVP ebenfalls eine um 32 % erniedrigte Hormonantwort wider (s. Abb. 6). Sie war jedoch statistisch nicht zu sichern. Eine LIR-Reaktion nach der obigen Definition wies jedoch nur ein Kind in dieser Gruppe auf.

Geschwister mit zwei und mehr Blutglukosewerten über dem 2-s-Bereich des Normkollektivs (Gruppe B) zeigten erhöhte mittlere Insulinkonzentrationen mit einer Beibehaltung des Maximalwertes über 1 1/2 Stunden von 30 - 120 Minuten, jedoch ebenfalls ohne signifikanten Unterschied zur Vergleichsgruppe. Die mittlere Insulinerhöhung vom Nüchtern- zum Maximalwert mit 72,7 μ E/ml verdeutlichte ebenfalls eine um 17 % gegenüber den NVP gesteigerte Insulinausschüttung (s. Abb. 6). Bei der Untersuchung der Einzelwerte wiesen zwei Kinder eine "high insulin response" (HIR) auf.

3.1.2.3. Insulinreaktion der GdK mit erniedrigten Blutglukosewerten

Beide Gruppen (C + D) zeigten deutliche, jedoch nicht signifi-

kant unter der Norm liegende Hormonkonzentrationen (s. Abb. 5). Ein Kind, B.H. (Nr. 15) mit drei unter der Norm liegenden Blutzuckerwerten nüchtern, nach 15 und 120 Minuten und einem im Ganzen niedrigen Blutglukoseverlauf zeigte einen "low insulin response", denn der Insulinanstieg vom Nüchtern- zum Maximalwert lag unter 20 Microeinheiten/ml. - Dieses Mädchen wurde innerhalb von 2 Jahren 3 weiteren Belastungstests unterzogen. Nach den hier verwendeten Beurteilungskriterien traten im zweiten und vierten Test pathologisch erhöhte Blutglukosewerte nach 4 Stunden auf.

Der dritte OGTT war unauffällig, d.h. kein BG-Wert lag über dem 2 s-Bereich (s. Abb. 7).

Die Insulinausschüttung nüchtern und nach Glukosebelastung war in allen drei Folgetests normal.

3.2. Intravenöser Glukosetoleranztest

3.2.1. Verhalten der Blutglukose

Nach intravenöser Glukosezufuhr (Abb. 8, Tab. 4a u. b) wurden in beiden Gruppen bei den GdK ($n = 33$) und den NVP ($n = 18$) im Mittel nach 2 Minuten, spätestens nach 5 Minuten Maximalwerte der Blutglukose gemessen. Der nachfolgende Blutglukoseabfall erfolgte bei der Gruppe der GdK leicht verzögert und erreichte im Gegensatz zum Normalkollektiv nach einer Stunde noch nicht den Ausgangswert.

Da die Blutglukosespiegel innerhalb des Normalkollektivs eine erhebliche Streubreite aufwiesen, wurde zu ihrer näheren Untersuchung und Beschreibung die Assimilationskonstante K_G nach dem Verfahren von Lundbaek [1962] berechnet. Dieser Wert ist ein Maß für die Geschwindigkeit der Glukose-Elimination aus der peripheren Blutbahn, ausgedrückt als prozentualer Blutglukoseabfall pro Minute.

Abb. 7:

Blutglukose- und Insulinkonzentrationen im OGTT eines Geschlechts-
kinds während einer zweijährigen Beobachtungszeit im Vergleich
zu den NVP.

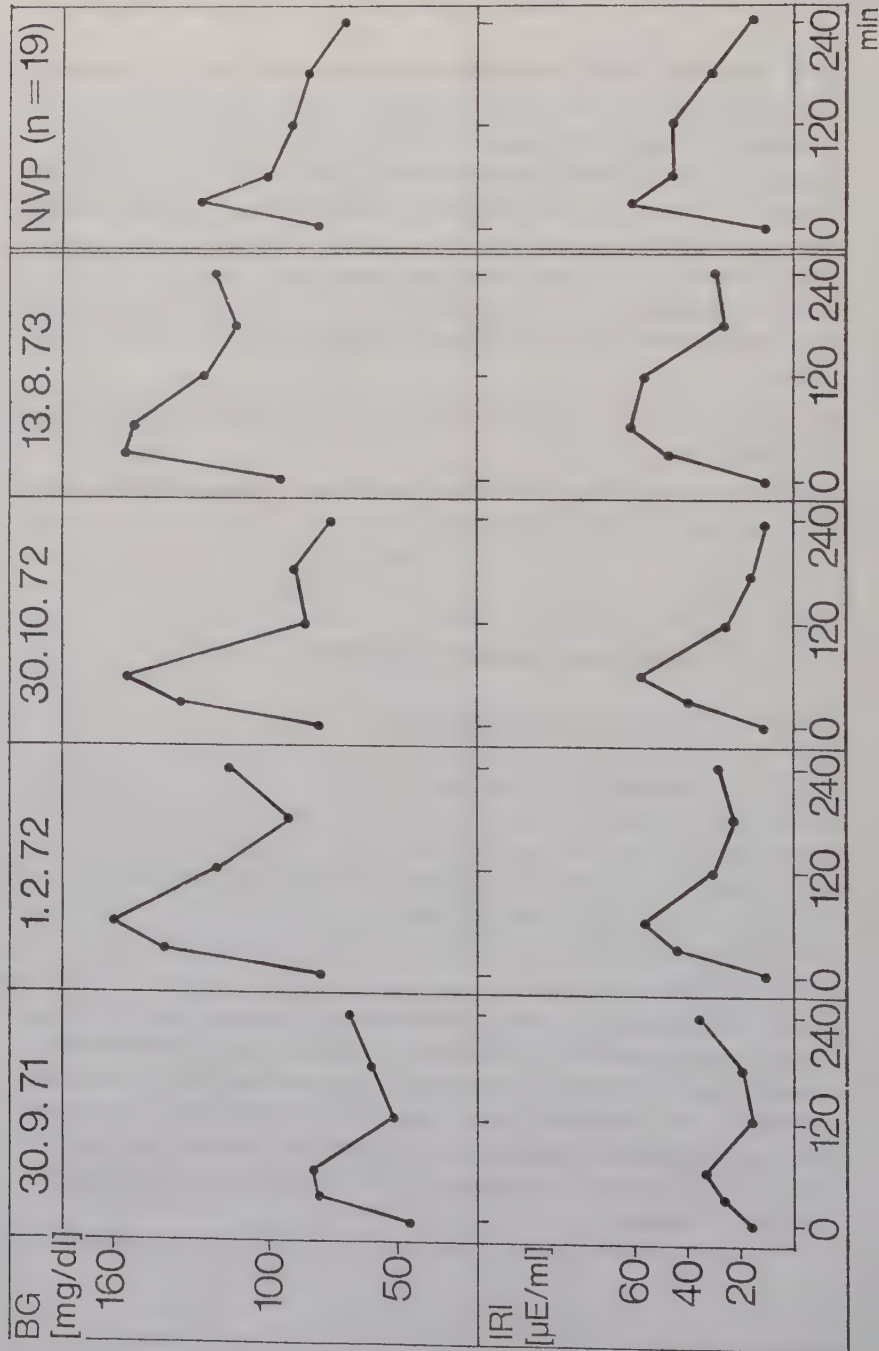
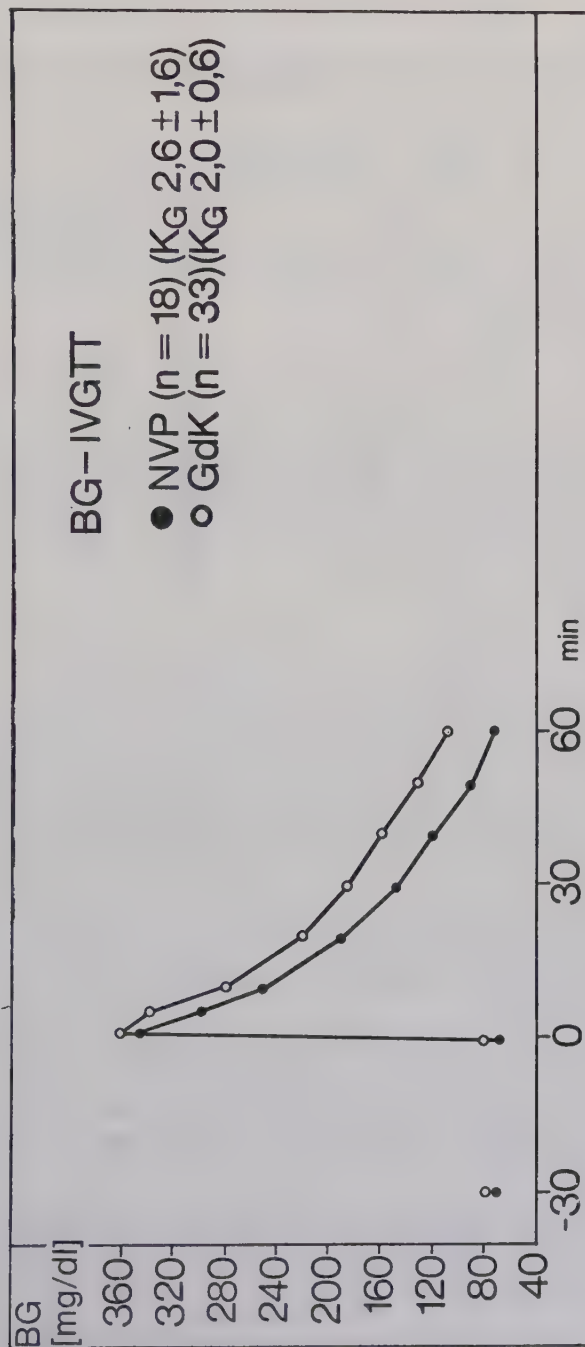


Abb. 8: Mittlere Glukosekonzentrationen nach intravenöser Glukosegabe bei GdK und NVP.



Die Berechnung des Glukoseassimilationskoeffizienten K_G erfolgt aus der biologischen Halbwertszeit ($t/2$ min.):

$$K_G = \frac{0,693}{t/2} \cdot 100 \quad (\%/min.)$$

Die Halbwertszeit wird mittels eines semilogarithmischen Diagramms aus Blutglukose (Ordinate) und Zeit (Abzisse) bestimmt.

Für die NVP wurde der K_G -Wert mit

$$K_G = 2,6 \pm 1,6 \quad (\bar{x} \pm 2 s; n = 18)$$

berechnet. Dieser Wert entspricht den von anderen Autoren bei gesunden Probanden dieser Altersklasse erhobenen Befunden (Loeb [1966], Lintner [1970], Hürter [1969], Söldner [1966] und Schilling [1965]). Die GdK dagegen wiesen eine deutlich niedrigere mittlere Konstante von

$$K_G = 2,0 \pm 1,3 \quad (\bar{x} \pm 2 s; n = 33)$$

auf (Abb. 9). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war signifikant ($p < 0,005$). Als untere "Normgrenze" wurde der $\bar{x} - 2 s$ -Wert des Kontrollkollektivs mit einem K_G von 1,0 gewählt.

Dieser niedrige Wert kam durch das rechnerische Verfahren zustande, das natürlich den bei einem der Normalprobanden sehr hohen K_G -Wert von 4,33 berücksichtigte. Der nach seinem Absolutwert niedrigste Assimilationskoeffizient des Normalkollektivs lag mit $K_G = 1,48$ deutlich höher als 1,0 und entsprach damit eher dem aus der Literatur bekannten unteren Grenzwert der Norm von 1,4 (Schilling [1965]).

Nach dem benannten Grenzwert von $K_G = 1,0$ wies nur ein Kind (B.H. Nr. 15) mit 0,98 eine pathologische Assimilation von Glukose auf. Die oralen Belastungen dieses Mädchens wurden bereits im letzten Abschnitt beschrieben und in der Abb. 5 graphisch dargestellt.

Mehrere Wiederholungen auch der i.v.-Glukosebelastungen ergaben folgendes Bild (Abb. 10): Zwei der folgenden K_G -Werte waren

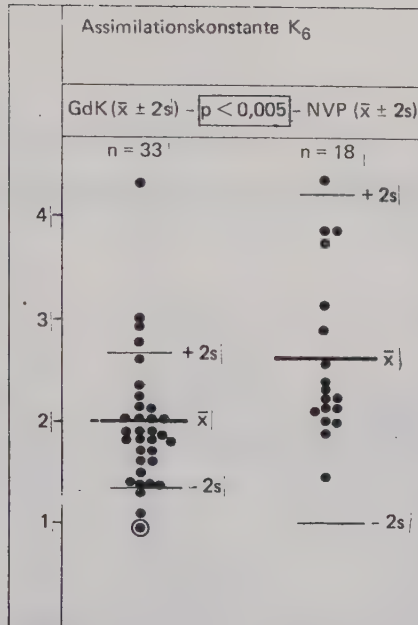
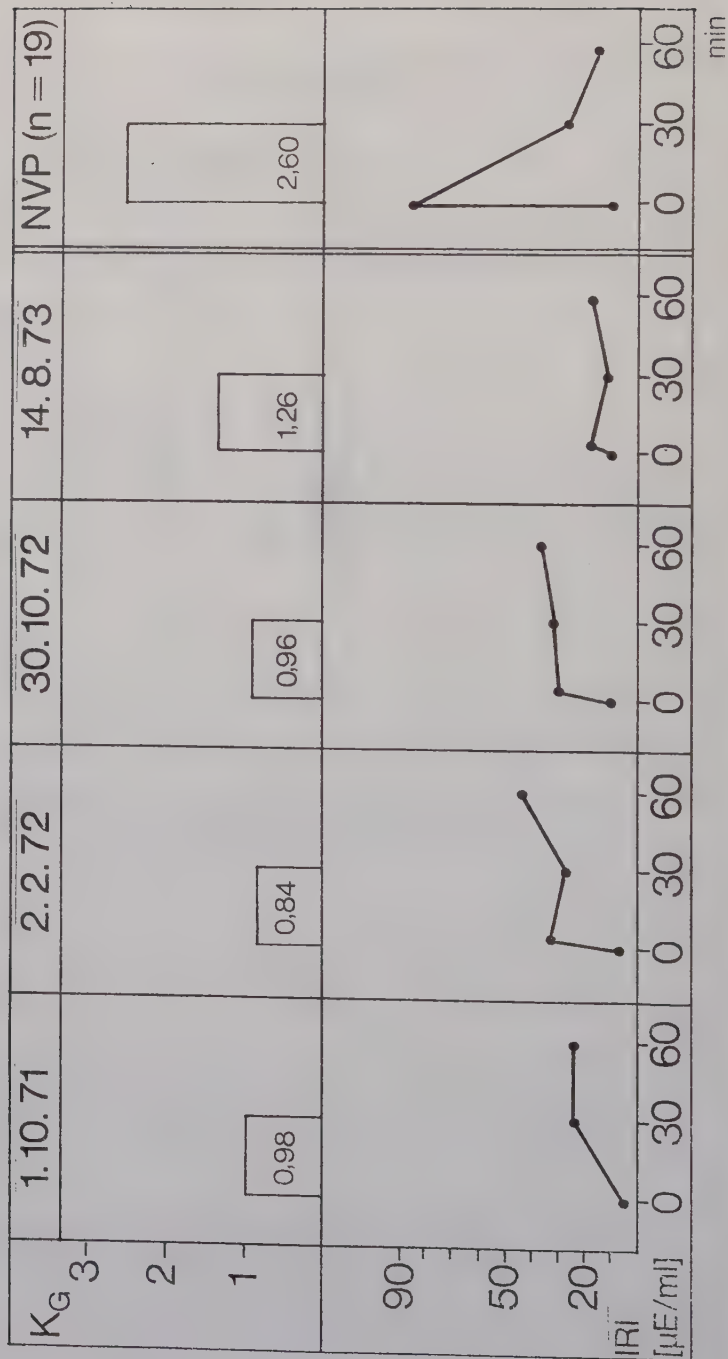


Abb. 9: Einzelwerte, Mittelwerte und doppelte Standardabweichungen der Assimilationskonstanten K_G von GdK und NVP.

Abb. 10: K_G -Werte und Insulinkonzentrationen eines Geschwisterkindes während einer zweijährigen Beobachtungszeit im Vergleich zu den NVP.



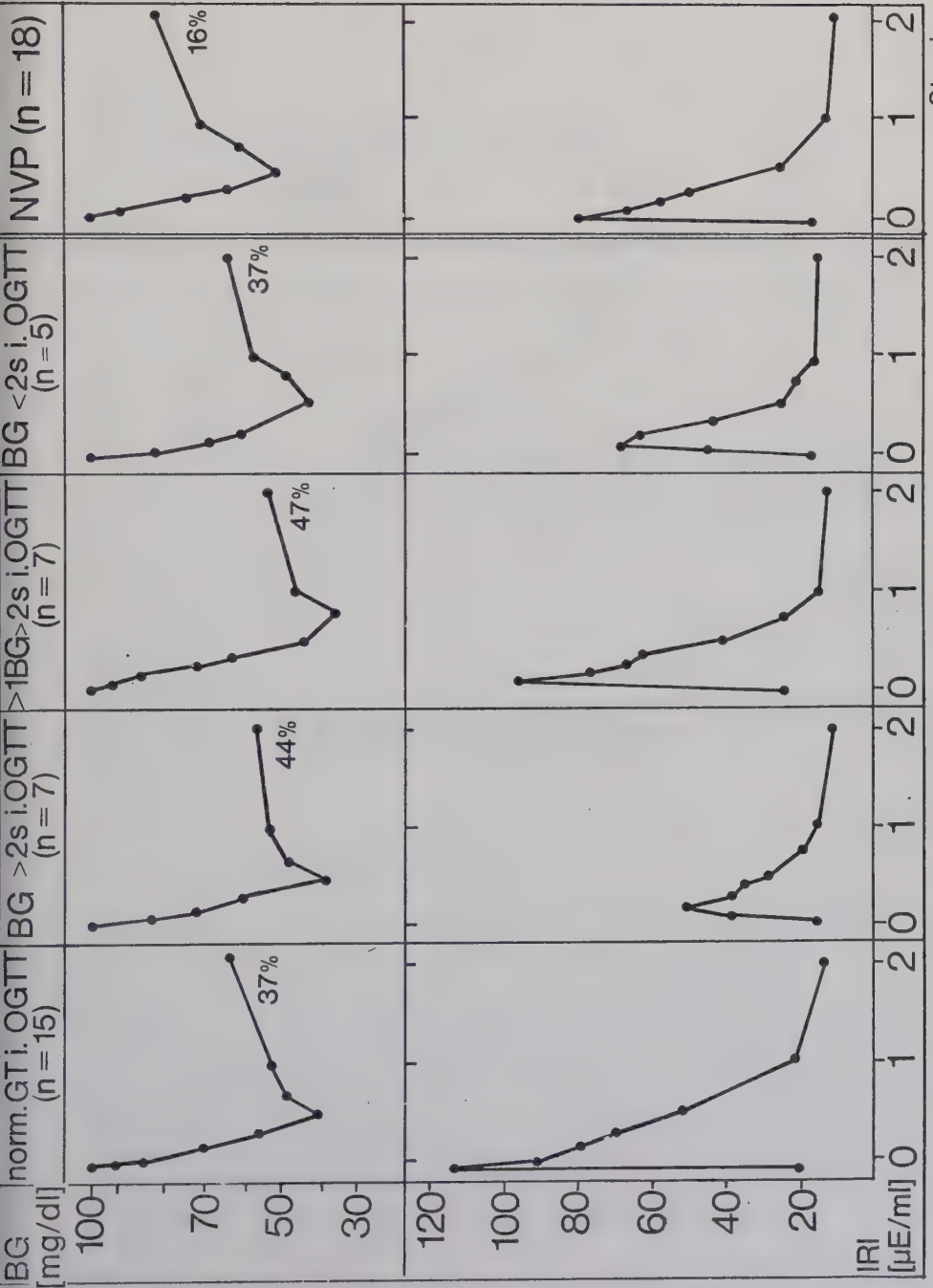


Abb. 11: Mittlere K_G -Werte und Insulinkonzentrationen der GdK-Untergruppen im Vergleich zu den NVP.

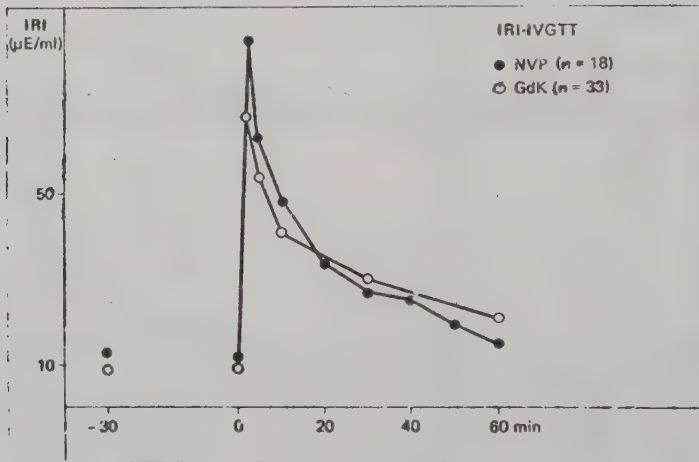


Abb. 12: Mittlere Insulinkonzentration nach intravenöser Glukosegabe bei GdK und NVP.

ebenfalls mit 0,84 bzw. 0,96 pathologisch, der vierte Test lag mit 1,26 knapp über der "Normgrenze", unterschied sich jedoch ebenfalls deutlich vom Mittelwert und vom niedrigsten Wert des Normkollektivs. Die dazugehörigen Insulinkurven wurden ebenfalls in Abb. 10 dargestellt. Nach Glukoseinjektionen fand sich nur ein geringer Insulinstieg mit maximalen Konzentrationen von $44 \mu\text{E/ml}$, welche erst spät im Verlauf des Tests erreicht wurden; der bekannte prompte Anstieg und Wiederabfall zum Basalwert innerhalb einer Stunde wie beim Normalkollektiv wurde bei allen 4 Tests vermißt.

Die inzwischen fast 15-jährige Patientin wies bis September 1976 keine Glukosurie auf.

Abb. 11 gibt die mittleren K_G -Werte der GdK in der nach dem BG-Verhalten während des OGTT vorgenommenen Gruppierung im Vergleich zu der Gruppe der NVP wieder. Dabei lagen die mittleren K_G -Werte der Patienten mit im Grenzbereich der Norm befindlicher und mit pathologischer oraler Glukosetoleranz signifikant unter denen der NVP. Der K_G -Wert der Gruppe mit normaler GT war statistisch nicht von dem Wert der NVP unterscheidbar, auch die Gruppen untereinander zeigten keinen deutlichen Unterschied. Die niedrigste Konstante mit 1,7 wies die Gruppe auf, die im OGTT zwei oder mehr pathologische BG-Werte über dem Normalbereich, also per Definition eine pathologische Glukosetoleranz zeigte.

3.2.2. Verhalten des Plasmainsulins

Die Ergebnisse der Plasmainsulinkonzentrationen nach i.v. Glukosegabe aller GdK ($n = 33$) im Vergleich zu den NVP zeigt Abb. 12. Einzel- und Mittelwerte gehen aus Tab. 5 a u. b hervor.

Beide Gruppen erreichten im Mittel nach 2 Minuten ihr Maximum, die Normalpersonen mit 86 Microeinheiten/ml und die Geschwister diabetischer Kinder mit 68 Microeinheiten/ml; die Differenz war ohne statistische Signifikanz. Der anschließende Abfall, beginnend nach spätestens 10 Minuten in beiden Kollektiven, verlief ohne deutlichen Unterschied. Bei den GdK wurde der Nüchternwert nach einer Stunde jedoch noch nicht wieder erreicht.

Der durchschnittliche Anstieg des Insulins vom Nüchtern- zum Maximalwert war bei den GdK mit $55,3 \mu\text{E/ml}$ gegenüber $74,3 \mu\text{E/ml}$ bei den NVP gering erniedrigt ($p < 0,005$).

Bei 6 GdK = 24 % betrug der durchschnittliche Insulinanstieg zum Maximalwert weniger als $30 \mu\text{E/ml}$, bei 2 Kindern sogar weniger als $20 \mu\text{E/ml}$. Sie zeigten somit eine flache, ohne deutlichen Anstieg bzw. Abfall verlaufende Hormonkonzentrationskurve. Ihr durchschnittlicher K_G -Wert war mit 1,68 signifikant ($p < 0,01$) gegenüber der Norm erniedrigt. Die beiden Kinder mit Hormonanstieg unter 20 Microeinheiten/ml zeigten auch im oralen Glukosetoleranztest einen nur geringen Insulinanstieg, d.h. ein "low insulin response" (LIR).

Abb. 11 zeigt die Insulinkurven der nach dem Blutglukoseverhalten im oralen Glukosetoleranztest unterteilten Gruppen. Dabei fielen im Vergleich zur Normalkurve erniedrigte Maximalwerte bei den beiden Kollektiven mit abnormer oraler Glukosetoleranz und leicht erniedrigten K_G -Werten auf; statistisch ließen sich diese Unterschiede nicht sichern. Die Gruppe mit erniedrigten Blutglukosewerten im oralen Test erreichte ihr Maximum erst nach 5 Minuten.

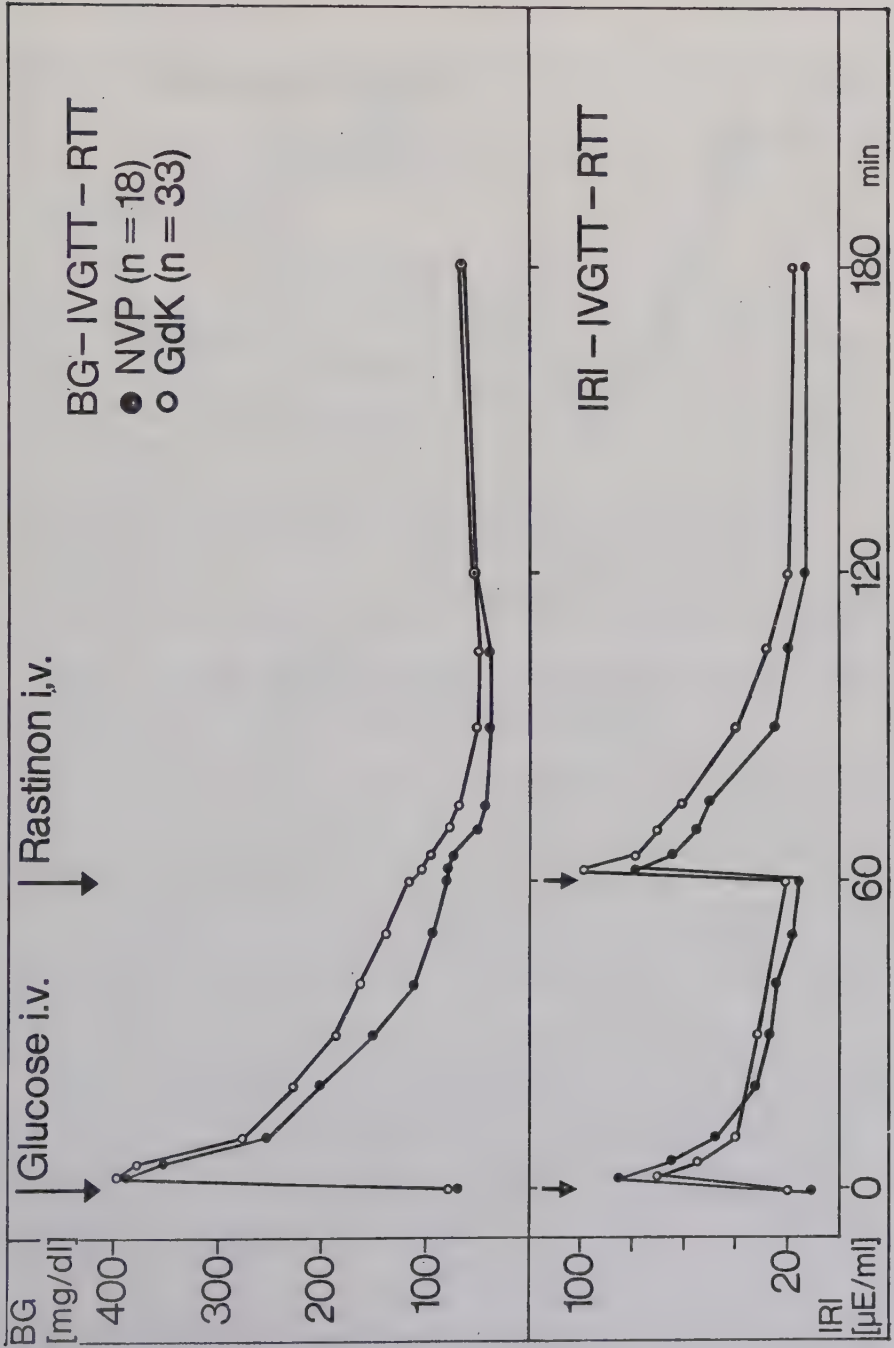
Alle Untergruppen der GdK zeigten weiterhin im Vergleich zum Normalkollektiv einen verzögerten Insulinabfall mit erhöhten Werten 60 Minuten nach Applikation des Stimulus, entsprechend den zu diesem Zeitpunkt erhöhten Blutglukosekonzentrationen, ein deutlicher Unterschied ($p < 0,005$) bestand jedoch lediglich bei der Untergruppe B mit eindeutig pathologischer oraler Glukosetoleranz.

3.3. Intravenöser Tolbutamidtest

Der intravenöse Tolbutamidtest wurde direkt an den intravenösen Glukosetoleranztest angeschlossen, so daß Endwert des einen nach 60 Minuten gleichzeitig auch Ausgangswert des anderen darstellte.

Wie Abb. 13 und Tab. 6a u. b zeigen, lagen die Blutglukosewerte zu Beginn des Tolbutamidtests über den Nüchternwerten des i.v. Glukosetoleranztests; das war besonders deutlich bei den Geschwistern diabetischer Kinder, deren Blutglukosemittelwert außerdem höher lag als in der Vergleichsgruppe.

Abb. 13: Mittlere Blutglukose- und Insulinkonzentrationen nach intravenöser Glukose- und Tobutamidgabe bei GdK und NVP.



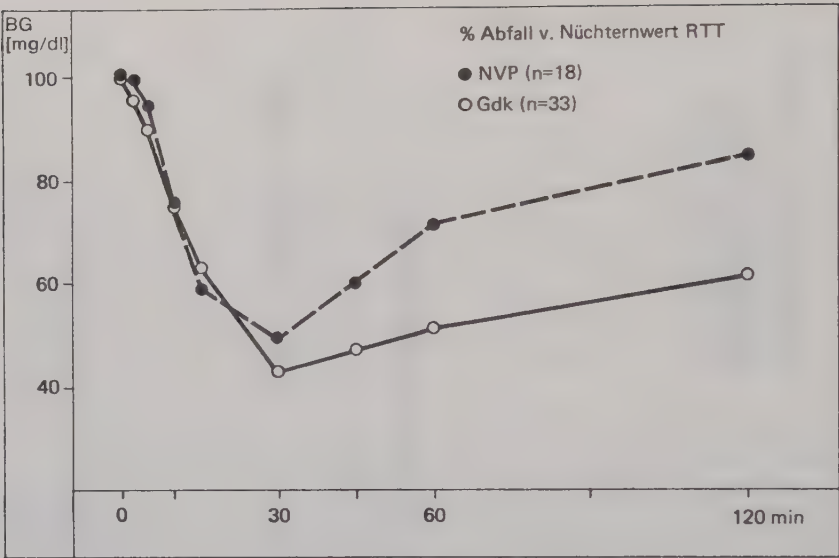


Abb. 14: Prozentualer Blutglukoseabfall vom Initialwert nach intravenöser Tolbutamidgabe bei GdK und NVP.

3.3.1. Verhalten der Blutglukose

Zum Vergleich beider Gruppen wurde der prozentuale Blutglukoseabfall vom Initialwert graphisch dargestellt (Unger und Madison [1958]), s. Abb. 14.

Beide Gruppen zeigten die nach Tolbutamidbelastung bekannte zweiphasische Blutglukosekurve. Der Abfall zum Kurven-Nadir, im Mittel 30 Minuten nach Tolbutamidinjektion erreicht, betrug 50,9 % des Ausgangswertes beim Normalkollektiv, 56,6 % bei den GdK. Spätestens nach 45 Minuten hatten alle NVP, aber nur 30 der 33 GdK das Blutglukoseminimum erreicht. 3 Probanden wiesen ihre niedrigsten Blutglukosewerte erst 1 Stunde nach der Injektion auf.

Der Wiederanstieg geschah langsam; nach 2 Stunden lag der Blutglukosewert der NVP um 16 %, bei den GdK jedoch bei relativ flachem Verlauf noch um 39 % unter dem Ausgangswert.

Die Differenzen zwischen beiden Gruppen nach ein bzw. zwei Stunden zeigten statistische Signifikanz ($p < 0,005$ bzw. $p < 0,001$).

Unter Verwendung der Kriterien von Unger und Madison für die Beurteilung der Einzelwerte ließ sich kein pathologischer Blutglukosebefund erheben.

Abb. 15 zeigt die nach dem Blutglukoseverhalten im OGTT vorgenommene Gruppierung der GdK im Vergleich zum Normalkollektiv. Danach ging der bereits in der Gesamtgruppe der GdK angedeutete stärkere Blutglukoseabfall vor allem zu Lasten der Gruppen mit abnormer, d.h. erniedrigter oraler Glukosetoleranz. In der Gruppe A (Grenzbereich des OGTT) betrug der Abfall 62 % (gegenüber 50,9 % der NVP), in der Gruppe B (pathologische GT) sogar 64 % des Ausgangswertes.

Dieser Nadir wurde außerdem erst nach 45 Minuten erreicht. In beiden Untergruppen lag der 2-Stunden-Wert mit 44 % (A) und 47 % (B) noch weit stärker unter den Ausgangswerten als in den Gruppen der NVP (16 %) und der GdK mit normaler Glukosetoleranz (37 %). In den Gruppen C und D (zusammen $n = 5$, niedriger BZ im OGTT) fand sich kein Unterschied zur Gruppe der GdK mit normaler oraler Glukosetoleranz.

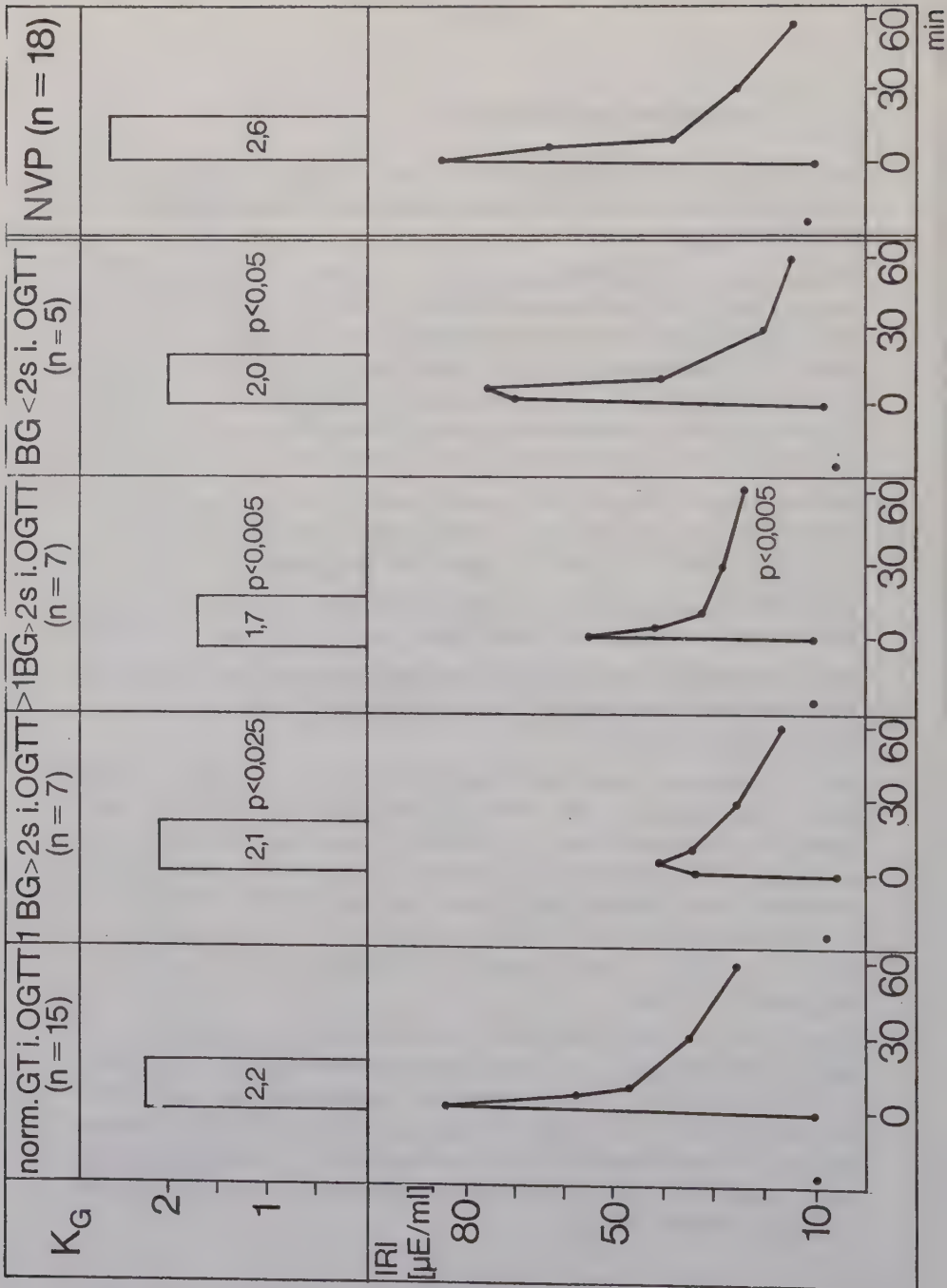


Abb. 15: Prozentualer Blutglukoseabfall vom Initialwert und Insulinkonzentrationen bei den GdK-Untergruppen im Vergleich zu den NVP.

3.3.2. Verhalten des Plasmainsulins

Bei der Darstellung der Insulinantwort auf das die Betazellen stimulierende Rastinon fiel bei den GdK ein zu allen Blutabnahmezeiten leicht über den Werten der NVP liegender Kurvenverlauf auf (s. Abb. 16 und Tab. 7a u. b) ($p < 0,05$).

Der Insulinanstieg erfolgte im Mittel bei beiden Kollektiven prompt innerhalb der ersten zwei Minuten nach Injektion; bei allen NVP war der Spitzenwert spätestens nach 5 Minuten, bei 2 GdK erst nach 10, bei einem sogar erst nach 15 Minuten erreicht.

Die absolute Konzentrationsdifferenz vom Nüchtern- zum Maximalwert betrug bei dem Normalkollektiv 65,1 Microeinheiten/ml, bei den GdK 64,6 Microeinheiten/ml. 5 Kinder wiesen eine schwache Hormonantwort mit einem Anstieg zum Maximalwert unter 30 Microeinheiten/ml auf; 3 dieser Kinder zeigten die Hypoinsulinaemie ebenfalls während der vorangegangenen Belastungstests (OGTT und i.v.GTT), ein Kind nur während der intravenösen Glukosebelastung.

Das durch niedrige Glukosewerte im oralen Glukosetoleranztest und durch pathologische K_G -Werte sich auszeichnende Geschwisterkind B.H. (Nr. 15) ist hier unter Vorbehalt einzuordnen; denn in dem einzigen Tolbutamidtest wies es einen Insulinanstieg vom Null- zum Maximalwert nach 5 Minuten von 30 Microeinheiten/ml auf. Der Zweiminuten-Wert, welcher der wirkliche Maximalwert hätte sein können, wurde in diesem Test nicht mitbestimmt. Die Kontrolluntersuchung nach einem halben Jahr zeigte einen normalen Insulinanstieg (s. Abb. 17).

Alle 5 GdK mit Hypoinsulinaemie wiesen ein unauffälliges Blutzuckerverhalten auf.

10 GdK zeichneten sich durch erhöhte Insulinkonzentrationen nach Tolbutamid aus. An dieser Stelle muß jedoch auf die erhöhten Ausgangswerte vor Tolbutamidinjektionen bzw. auf die erhöhten Endwerte des i.v. Glukosetoleranztestes hingewiesen werden. 4 Kinder überschritten sowohl im Tolbutamidtest wie im OGTT den 2 s-Bereich des normalen absoluten Insulinanstiegs vom Nüchtern- zum Peakwert des Normalkollektivs.

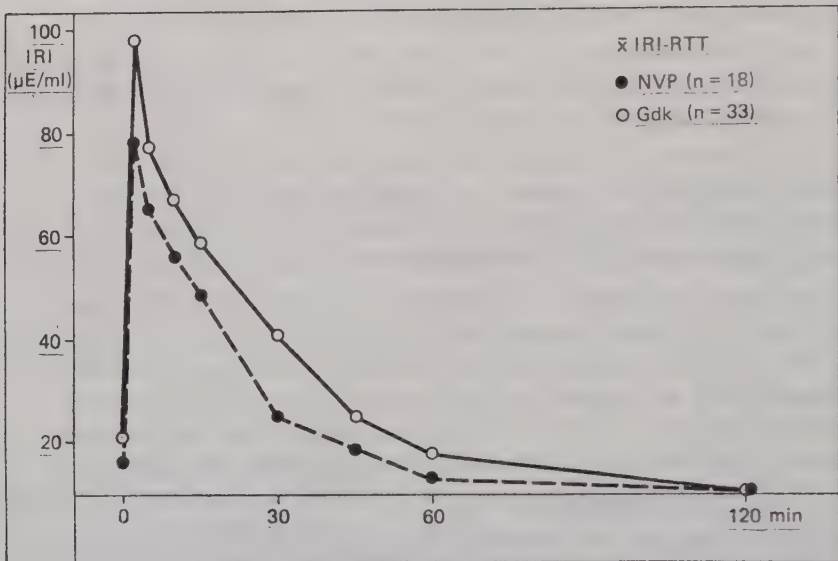


Abb. 16: Mittlere Insulinkonzentrationen nach intravenöser Tolbutamidgabe bei GdK und NVP.

Abb. 17: Prozentualer Blutglukoseabfall vom Initialwert und Insulinkonzentrationen eines Geschwisterkindes während einer Beobachtungszeit von vier Monaten.

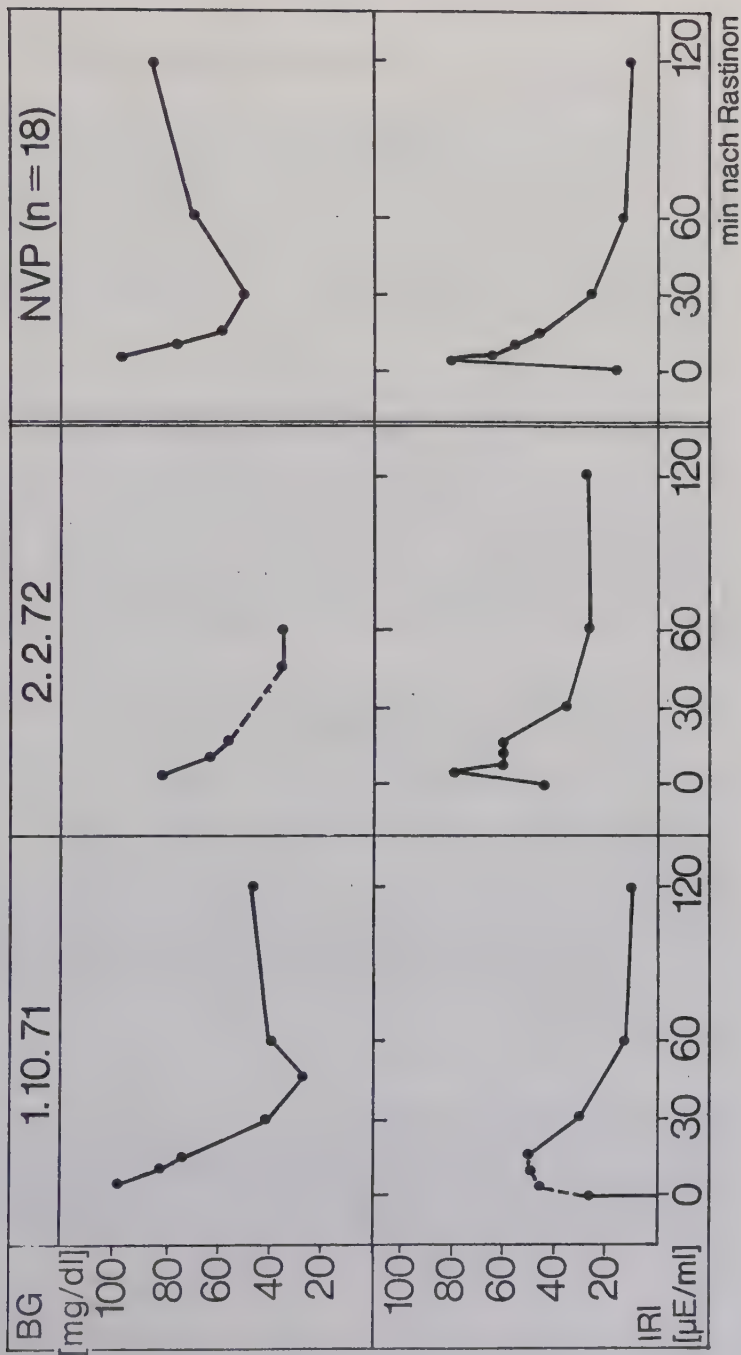


Abb. 15 zeigt das Insulinverhalten der Untergruppen im Vergleich zur Normalgruppe.

Die Insulinsekretion der GdK mit normaler GT war deutlich, wenn auch statistisch nicht zu sichern, gegenüber der Gruppe der NVP erhöht. Die Untergruppe A mit nur leicht abnormer GT dagegen wies eine niedrigere, die Gruppe B trotz höherer basaler Glukosewerte eine gerade die Kurve der NVP erreichende Insulinausschüttung auf. Die Gruppen C und D unterschieden sich nicht von der Norm.

3.4. Insulin/Glukose-Quotienten aller drei Tests

Für alle drei Toleranztests wurden Insulinspiegel und gleichzeitig gemessene Glukosekonzentrationen in Beziehung gesetzt. Die Insulin/Glukose-Quotienten, "insulinogener Index" (Seltzer et. al. [1967]), der Flächen unter den Mittelwertskurven sind in Tab. 2 für die GdK und alle Untergruppen im Vergleich zu den NVP dargestellt.

	NVP	GdK (n=33)	GdK (norm.GT)	A	B	C + D
OGTT	40,3	34,5	33,5	26,8	38,0	36,4
i.v.GTT	19,8	16,3	19,5	13,3	13,2	15,5
i.v. Tolbut.TT	43,8	49,4	64,0	36,9	40,4	35,0

Tab. 2: Verhältnis der mittleren Insulin- zu den mittleren Glukosemengen (Dimension: μ E/mg), ausgedrückt durch die Relation der Flächen unter den Mittelwertskurven für die GdK und ihre Untergruppen im Vergleich zu den NVP.

Danach wird Insulin bezogen auf die Glukoseeinheit nur in der Gruppe A nach der oralen, in beiden Gruppen mit gestörter Glukosetoleranz (A u. B) nach der intravenösen Glukosegabe vermindert ausgeschüttet. Nach Tolbutamid ist die Insulinsekretion der GdK mit normaler Glukosetoleranz stark erhöht.

4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Nach den hier vorgelegten Untersuchungen weisen mehr als 50 % (57 %) der GdK eine von der Norm abweichende orale Glukosetoleranz auf. Die Norm wird hier allerdings von einem relativ kleinen Kollektiv gesunder Kinder ohne familiäre Diabetesbelastung repräsentiert (n = 19). Klammert man solche Probanden aus, deren Blutglukosewerte unter dem Normbereich (n = 5, entsprechend 15 %), und solche, deren Konzentrationen im oberen Grenzbereich der Norm verlaufen (n = 7, entsprechend 21 %), dann findet sich bei 7 von 33 GdK = 21 % eine eindeutig pathologische Glukosetoleranz. Dieser Wert fällt in den Bereich der für unausgelesene GdK in der Literatur mitgeteilten Werte: Burkeholder et al. [1967]: 5 %, Roosenbloom et al. [1973]: 9 %, Drash [1973]: 40 %, Tattersall u. Fajans [1975]: 3 %, Pickens [1964]: 24 %. Lediglich Deschamps u. Lestrade [1968] fanden bei 151 GdK keine Normabweichung. Bei homozygoten Zwillingen diabetischer Probanden konnten Tattersall und Pyke [1972] in 68 % und Pyke in 50 % Abweichungen beobachten.

Die große Variationsbreite der Befunde ist einmal durch die begrenzte Größe der Kollektive: Drash 19, Burkeholder 138, Roosenbloom 181, Pickens 24, Tattersall 68, zum anderen aber wohl auch dadurch bedingt, daß es einen objektiven Vergleichsstandard für die normale Glukosetoleranz nicht gibt. Verschiedene Normkollektive, Blutglukosebestimmungsmethoden, Glukosemengen und kapilläre und venöse Blutabnahmen erschweren den Vergleich. Da selbst die individuelle Glukosetoleranz von Tag zu Tag wechseln kann, ist jeder Vergleich solcher Untersuchungsergebnisse schwierig. Festzuhalten bleibt die Tatsache, daß, wie in anderen Untersuchungen, ein hoher Prozentsatz der untersuchten GdK, im vorliegenden Material immerhin jedes fünfte Kind, eine pathologische orale Glukosetoleranz aufweist.

Wie in dieser Studie sehen einige Autoren als Grenze des Normalen den 2 s-Bereich an, andere wählten die Percentildarstellung als diagnostisches Kriterium. Letztere Methode schließt jedoch nach unseren Messungen mehr Normvarianten ein. Deshalb wählten

wir als Abgrenzungskriterium zum Normkollektiv den 2 s-Bereich. Die Fragwürdigkeit jeder Einzeluntersuchung war der Anlaß, bei jedem Probanden außer der oralen auch eine intravenöse Glukosebelastung und eine Tolbutamidbelastung vorzunehmen. Wie bei der oralen Belastung wurde der Mittelwert des Normkollektivs $\pm 2s$ zum Vergleich herangezogen.

Nach unseren Ergebnissen wies dann nur ein einziges Mädchen, dessen orale Glukosetoleranz normal war, eine pathologische Assimilationskonstante auf, obwohl der Mittelwert der Konstanten K_G der untersuchten GdK sich signifikant vom Mittelwert des Normkollektivs unterschied. Der niedrigste individuelle K_G -Wert dieser NVP von 1,48 wurde jedoch von 7 GdK = 21 % unterschritten, von denen ein Kind der Gruppe mit abnorm verminderter, drei der Gruppe B (s. vorn) mit eindeutig pathologischer oraler Glukosetoleranz angehörten. Diese Gruppe wies im Mittel die schlechteste Assimilationskonstante K_G von 1,7 auf, welche sich signifikant ($p < 0,005$) von dem Mittelwert der Norm ($K_G = 2,6$) unterschied. Diese Tatsache mag eine Rechtfertigung für das hier geübte Verfahren sein, die Klassifizierung nach der oralen Glukosetoleranz auch den Vergleichen der anderen Untersuchungen (i.v.GTT und i.v.Tolbut.TT) zugrunde zu legen.

Viele Autoren verwendeten den i.v. GTT für die Diabetesdiagnostik. Schilling et al. [1965], Scriba et al. [1966], Serrano-Rios et al. [1970], Simpson et al. [1968], Lundbaeck [1962], Hürter et al. [1969], und Perley und Kipnis [1966] gaben beim Vergleich mit OGTT und anderen Belastungstests dem i.v. GTT den Vorzug für die Diabetesdiagnostik auch in der Frühphase der Störung. Alle diese Autoren begründeten nach vergleichenden Untersuchungen die Wahl des i.v. GTT damit, daß die Methode einfacher, für den Patienten schonender sei und mögliche Störfaktoren wie unterschiedliche Glukoseresorption und der Einfluß gastrointestinaler Hormone ausgeschaltet würden.

Der in dieser Arbeit berechnete mittlere K_G -Wert des Normkollektivs von 2,6 entsprach dem von anderen Autoren. Lintner [1970] (0,5 g/kg) gab bei 2 - 13-Jährigen und Loeb [1966] (0,33 g/kg)

bei 1 - 12-Jährigen einen Mittelwert von K_G 2,8 an.

Beide Autoren wie auch Hürter fanden vom Alter und dem Grad der Pubertät abhängige unterschiedliche Mittelwerte. (Lintner: 3,5 unter 2 Jahren; Loeb: 2,0 im ersten Halbjahr, 3,6 im zweiten Halbjahr, 2,7 vor der Pubertät (0,5 - 10 Jahre), 1,9 nach der Pubertät; Hürter: 3,4 im ersten, 2,5 zwischen zweitem und drittem, 2,2 zwischen viertem und fünftem und 2,0 zwischen sechstem und sechzehntem Lebensjahr.)

Schwankungen zwischen 1,1 und 4,4, (Loeb) vom 6. Monat bis zum 15. Lebensjahr und 2 s-Bereiche zwischen 1,32 und 3,37 bei stoffwechselgesunden Vergleichspersonen zwischen 2 und 16 Jahren zeigen die große Variationsbreite der Normalverteilung des K_G -Wertes an.

Während des Tolbutamidtests wurden mit dem OGTT insofern korrelierende Ergebnisse gefunden, als die Gruppe mit abnormer (A) und besonders die mit pathologischer Glukosetoleranz (B) einen gegenüber den NVP stärkeren Blutzuckerabfall zum Nadir mit anschließend deutlicher Verzögerung des Wiederanstiegs zum Ausgangswert aufwiesen.

I.v. GTT und Tolbutamidtest waren miteinander kombiniert worden, um die Probanden möglichst wenig zu belasten. Durch die verzögerte Glukoseassimilation bei den GdK waren deshalb die Ausgangswerte für den RTT erhöht.

Die initial höheren Insulinkonzentrationen mögen daher für die verstärkte BZ-Senkung der GdK gegenüber den NVP verantwortlich sein. Auf die Beziehung der Insulinspiegel zum Blutzucker (Insulin/Glukose-Quotient) wird unten eingegangen.

Da die BG-Ergebnisse nicht losgelöst vom vorhergehenden i.v. GTT betrachtet werden können, sind die geschilderten Veränderungen besonders bei den GdK mit pathologischer Glukosetoleranz nicht als diagnostisches Kriterium zu werten. Boden et al. [1968], Murthy et al. [1969] und Serrano-Rios et al. [1969] führten ebenfalls bei Personen mit familiärer Diabetesbelastung Tolbutamidtests durch. Murthy et al. zeigten bei Kindern mit

deutlich abnormer oraler Glukosetoleranz eine nur nach 30 Minuten abgeschwächte BG-Antwort nach Tolbutamidgabe. Deutliche Veränderungen fanden sie erst nach Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus. Auch die anderen Autoren fanden keine signifikanten Normabweichungen.

Neben der BG wurde das Verhalten der Insulinspiegel bei den GdK im Vergleich zu den NVP geprüft. Auch diesem Vergleich liegt die Einteilung nach dem Ergebnis der oralen Glukosebelastung zugrunde.

Bei allen drei Tests sind die mittleren Hormonkonzentrationen der Gesamtgruppe der GdK wie auch ihr mittlerer Maximalwert nicht signifikant von den entsprechenden Werten der NVP verschieden.

Bei der Untersuchung der Untergruppen wurden jedoch deutliche Abweichungen in der Hormonsekretion gefunden.

	GdK (n=33)	norm.GT (n=15)	A (n=7)	B (n=7)	C + D (n=5)
OGTT	→	→	↘	↗	↘
ivGTT	→	→	↘	↘	↘
i.v. Tolbut TT	↗	↗	↘	→	↘

Abb. 18: Insulinverhalten der GdK und ihrer Untergruppen während aller drei Tests; die Richtung der Pfeile gibt den Unterschied zum Normalkollektiv wieder.

Wie aus der grobschematischen Übersicht in Abb. 18 erkennbar, zeigten die GdK mit normaler GT während des OGTT und des i.v. GTT gleiche, während des i.v.Tolbut.TT leicht erhöhte Insulinsekretionen. Die Gruppe A wies während aller drei Tests etwas niedrigere, die Gruppe B im OGTT erhöhte, im i.v.GTT leicht erniedrigte und im i.v.Tolbut.TT den Werten der NVP vergleichbare Hormonspiegel auf. Die Werte der Gruppen C u. D lagen während aller drei Tests unter der Norm.

Da die Insulinspiegel jedoch ohne die Kenntnis der gleichzeitig gemessenen Glukosekonzentrationen nicht bewertbar sind, wurden beide Parameter zueinander in Beziehung gesetzt.

Demnach scheint die verminderte Glukosetoleranz mit einer verminderten Insulinsekretion gekoppelt zu sein.

Die Tatsache, daß der Insulin/Glukose-Quotient aber auch bei den Kindern mit sicher pathologischer GT noch normale Werte erreicht, spricht dafür, daß die Funktionsreserve des Pankreas in diesem Zustand noch nicht erschöpft ist.

Die etwas widersprüchlichen Befunde der Tab. 2, welche eine stärkere Verminderung der Insulinsekretion bei der geringeren Störung der Glukosetoleranz wiedergibt, sind ohne Kenntnis weiterer an der Regulation des Stoffwechsels beteiligter Faktoren wie Freie Fettsäuren, Katecholamine, Glukocorticoide, STH und Glukagon, um nur einige zu nennen, nicht sicher deutbar. Auch läßt die große Variation der individuellen Reaktion auf Glukose- und Tolbutamidgabe von Tag zu Tag keine weiteren Deutungsversuche zu. Erst die Bestätigung solch eines Befundes durch kontrollierte Untersuchung der gleichen Probanden macht eine weitere Erörterung dieses Phänomens sinnvoll.

Unterschiedliche Ansichten werden in der Literatur zur Insulinausschüttung bei genetisch mit Diabetes belasteten Kindern gefunden.

Cerasi und Luft [1967] fanden bei GdK (monozygoten Zwillingen insulinabhängiger Diabetiker) eine verzögerte und erniedrigte Insulinantwort sowohl im frühen "prädiabetischen" Stadium, gekennzeichnet durch normale GT als auch fortschreitend in späteren Stadien bis zur Entwicklung zum manifesten Diabetes mellitus.

Auch Boden et al. [1968], Colwell et al. [1967], Daweke et al. [1968], Fajans [1973] und Grodsky et al. [1965] kamen in ihren Untersuchungen zu demselben Ergebnis. Sie begründeten es mit einer genetisch bedingten Schwäche der B-Zellen des Pankreas, normale Insulinmengen auf Stimulation mit Glukose auszuscheiden.

Andere Autoren (Ricketts et al. [1966], Danowski et al. [1969], Pildes [1973], Balsam et al. [1973], Drash [1973], Guthrie et al.

[1973], Jackson et al. [1973] und Rosenbloom [1970, 1973]) fanden bei normgewichtigen GdK eine Hyperinsulinämie auf Glukose-reiz. Drash und Guthrie sahen bei GdK mit normaler GT eine stärkere Hyperinsulinämie als bei denen mit verminderter GT. In beiden Gruppen lag sie entgegen den hier vorliegenden Ergebnissen signifikant über der Gruppe der NVP. Grodsky et al. [1965] sowie Rosenbloom [1970] fanden nur bei einem Teil der untersuchten Probanden erhöhte Insulinkonzentrationen. Da jedoch normale oder erhöhte Insulinsekretion mit pathologischer Glukosetoleranz verbunden war, folgerten diese Autoren daraus eine reduzierte Wirksamkeit des zirkulierenden Hormons.

Soeldner et al. [1966] sahen dagegen keinen deutlichen Unterschied in der Hormonsekretion gegenüber ihrem stoffwechselgesunden Vergleichskollektiv.

Aufgrund der hier erarbeiteten Ergebnisse scheint der OGTT der geeignetste und spezifischste Test als Suchmethode von Glukosetoleranzstörungen bei GdK zu sein. Der i.v.GTT dient als ein den OGTT unterstützendes diagnostisches Kriterium, ein mittleres Gruppenergebnis zu erhärten, läßt jedoch nach dieser Arbeit keine eindeutige Einzeldiagnostik zu (s.a. Drash [1973], Jackson et al. [1973], Olewski et al. [1973], Rosenbloom [1973]). Ein Kind wies jedoch auch bei mehrfachen Wiederholungsuntersuchungen einen pathologischen K_G -Wert bei normalem OGTT auf, ein Hinweis dafür, daß dissoziierte Ergebnisse vorkommen können.

Die hier vorgenommene Gruppenunterteilung wurde willkürlich nach dem momentanen BG-Verhalten der GdK vorgenommen. Danach wurden 50 % als pathologisch angesehen. Dieses Ergebnis unterstützt zwar die eingangs erwähnte Heterogenität der zum Diabetes mellitus prädisponierten Kinder, läßt jedoch noch keine endgültigen Schlüsse zu. Da gleichermaßen Stagnation, Progression und Regression eines gegebenen Zustandes der Glukoseverwertung möglich sind, müssen Langzeitstudien angeschlossen werden, um die Entwicklung der in dieser Untersuchung festgestellten Abweichungen der GT auffällig gewordener Probanden weiter zu verfolgen.

Zu demselben Schluß kamen Burkeholder et al. [1967], O'Sullivan et al. [1968], Jackson et al. [1973] und Rosenbloom [1973] in ihren Arbeiten. Jedoch auch GdK mit zunächst normaler oder an der oberen Normgrenze liegenden GT sollten weiteres Tests unterzogen werden, da auch sie im Zeitablauf Störungen der Glukosetoleranz entwickeln können.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 33 normgewichtigen Geschwistern diabetischer Kinder (GdK) und 19 stoffwechselgesunden Vergleichspersonen (NVP) wurde das Verhalten der Plasmainsulinkonzentrationen und das des Blutzuckers nach oraler und intravenöser Gabe von Glukose und nach Tolbutamid geprüft. Intravenöse Glukose- und Tolbutamidtests wurden miteinander kombiniert. Blutglukose wurde nach der Glukoseoxidasemethode, Insulin radioimmunologisch bestimmt.

57 % der GdK wiesen eine von der Norm abweichende orale Glukosetoleranz auf. Davon lagen 15 % unter der Norm (Gruppen C u. D), 21 % im oberen Grenzbereich (Gruppe A) und 21 %, d.h. jedes fünfte Kind, zeigten eine eindeutig pathologische Glukosetoleranz (Gruppe B).

Zur Bewertung des i.v. Glukosetoleranztests wurde die Assimilationskonstante K_G herangezogen. Danach wies eine Patientin mit normaler oraler Glukosetoleranz auch bei 3 weiteren Untersuchungen eine pathologische Glukoseassimilation auf, entwickelte jedoch bisher keine Glukosurie. Den schlechtesten K_G -Wert zeigte die Gruppe B. Sie unterschied sich signifikant vom Normkollektiv.

BG-Werte während des Tolbutamidtests waren wegen der Kombination mit dem i.v. Glukosetoleranztest nicht eindeutig zu bewerten.

Verminderte Glukosetoleranzen gingen mit verminderten Insulinsekretionen einher. Da jedoch die Veränderungen beider Größen nicht parallel liefen - eine stärkere Verminderung der Insulinsekretion ging mit einer geringeren Störung der Glukosetoleranz einher - wurden als Ursache dafür andere hier nicht untersuchte Stoffwechselmechanismen sowie bekannte individuelle Tagesschwankungen diskutiert.

Von allen hier durchgeführten Belastungstests wurde der OGTT als die geeignetste Suchmethode für Glukosetoleranzstörungen bei GdK angesehen. Jedoch sollte man sich nicht auf einmalige Untersuchungen beschränken, sondern Langzeitstudien sowohl bei den GdK mit von der Norm abweichenden als auch bei denen mit normaler Glukosetoleranz anschließen.

LITERATURVERZEICHNIS

- Alford, F. P., F. I. R. Martin and M. J. Pearson: The significance and interpretation of mildly abnormal oral glucose tolerance. *Diabetologia* 7, 173-180 (1971).
- Ashcroft, S. J. H., Glucose metabolism and insulin release by pancreatic islets. *Lancet* I, 1968, 278-279.
- Bagdade, J. D., E. L. Bierman and D. Porte, Jr: The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects. *J. Clin. Invest.* 46, No. 10, 1549-1557 (1967).
- Dies.: Basal and stimulated insulin levels: comparison of insulinogenic effects of oral glucose and intravenous tolbutamide in nondiabetic and diabetic subjects. *Metabolism*, 20,11, 1000-1007 (1971).
- Balsam, M., R. Kaye and L. Baker: Chemical diabetes in children: glucose tolerance tests. *Metabolism*, 22, 283-288 (1973).
- Boden, G., J. S. Soeldner, R. E. Gleason and A. Marble: Elevated serum human growth hormone and decreased serum insulin in prediabetic males after intravenous tolbutamide and glucose. *J. Clin. Invest.* 47, 729-739 (1968).
- Braunsteiner, H., S. Sailer, F. Sandhofer: Das Problem des latenten Diabetes. *Dtsch. med. Wschr.*, 90. Jg., 1264-1265 (1965).
- Braunsteiner, H., W. Hansen, A. Jung und S. Sailer: Latent diabetische Stoffwechsellaage bei Eltern juveniler Diabetiker. *Dtsch. med. Wschr.*, 91. Jg., 750-753 (1966).
- Buchanan, K. D. and M. T. McKiddie: The normal insulin response to glucose. *Diabetologia* 3, 460-464 (1967).
- Dies.: Factors determining the plasma insulin response to oral glucose in diabetes mellitus. *Diabetes* 16, 466-471 (1967).
- Burkeholder, J. N., J. M. Pickens and W. N. Womack: Oral glucose tolerance test in siblings of children with diabetes mellitus. *Diabetes* 16, 156-160 (1967).
- Burr, I., W. Hudson, D. Page and H. P. Taft: The response to intravenous glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Diabetologia* 6, 575-580 (1970).

- Camerini-Dávalos, R. A., J. B. Caulfield, S. B. Ress, O. Lozano-Castaneda, S. Naldjan and A. Marble: Preliminary observation on subjects with prediabetes. *Diabetes* 12, 508-518 (1963).
- Camerini-Dávalos, R. A.: Biochemical and histological aspects of prediabetes. *Excerpta med. foundation*, 657-668 (1965). In: Leibel, B. S. and G. A. Wrenshall Eds: On the nature and treatment of diabetes.
- Cerasi, E. and R. Luft: "What is inherited - what is added" hypothesis for the pathogenesis of diabetes mellitus. *Diabetes* 16, 615-627 (1967).
- Dies.: Insulin response to glucose infusion in diabetic and non-diabetic monozygotic twin pairs. Genetic control of insulin response? *Acta Endocrinologica* 55, 330-345 (1967).
- Dies.: The plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjects and in diabetes mellitus. *Acta Endocrinologica* 55, 278-304 (1967).
- Dies.: Further studies on health subjects with low and high insulin response to glucose infusion. *Acta Endocrinologica* 55, 305-329 (1967).
- Dies.: The occurrence of low insulin response to glucose infusion in children. *Diabetologia* 6, 85-89 (1970).
- Cerasi, E., S. Efendić, R. Luft: Dose-response relation between plasma-insulin and blood-glucose levels during oral glucose loads in prediabetic and diabetic subjects. *Lancet*, 794-797, April 1973.
- Chiumello, G., M. J. Del Guericco, M. Carnelutti and G. Bidone: Relationship between obesity, chemical diabetes and beta prandiatric function in children. *Diabetes* 18, 238-243 (1969).
- Cole, H. S.: Low response to orally administered glucose in children. *Amer. J. Dis. Child* 123, 572-575 (1972).
- Colwell, J. A. and A. Lein: Diminished insulin response to hyperglycemia in prediabetes and diabetes. *Diabetes* 16, 560-565 (1967).
- Conn, J. W., A. Arbor: The prediabetic state in man. *Diabetes* 7, 347 -357 (1958).
- Conn, J. W., S. S. Fajans and A. Arbor: The prediabetic state. *Am. J. of Med.* 31, 839-850 (1961).

- Constam, G. R. und R. Hegglin: Frühbehandlung und Frühdiagnose des Diabetes mellitus. Schweiz. Med. Wochenschrift 37, Bd. 94, 1284-1287 (1964).
- Danowski, T. S., Y. B. Lombardo, L. V. Mendelsohn, D. G. Corredor, C. R. Morgan and G. Sabeh: Insulin patterns prior to and after onset of diabetes. Metabolism 18, 731-740 (1969)
- Danowski, T. S., J. H. Aarons, J. D. Hydovitz and J. P. Wingert: Utility of equivocal glucose tolerances. Diabetes 19, 524-526 (1970).
- Danowski, T. S., R. C. Khurana, S. Nolan, T. Stephan, C. G. Gegick, S. Chae and C. Vidalon: Insulin patterns in equivocal glucose tolerance tests (chemical diabetes). Diabetes 22, 808-812 (1973).
- Daweke, H., R. Ruenauver, W. Schilling, K. Jahnke, H. Liebermeister, F. A. Gries und K. Oberdisse: Untersuchungen des Kohlehydrat- und Fettstoffwechsels bei Prädiabetes. Diabetologia 4, 349-357 (1968).
- Deschamps, I., et H. Lestradet: L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie buccale chez les frères et sœurs d'enfants diabétiques. Arch. Franc. Péd. 25, 761-769 (1968).
- Ditschuneit, H.: Der Prädiabetes. Dtsch. med. Wschr. 90, 1925-1931 (1965).
- Drash, A.: Chemical diabetes mellitus in the child. Metabolism 22, 255-267 (1973)
- Eggstein, M., R. Henning, W. Knodel: Die intravenöse Glukose- und Tolbutamidbelastung. Med. Welt 1, 1-6 (1969).
- Fajans, S. S., J. W. Conn: Prediabetes, subclinical diabetes and latent clinical diabetes: interpretation, diagnosis and treatment. Intern. Congress Series 84, 641-656 (1965).
- Fajans, S. S., J. C. Floyd, Jr., S. Pek, R. F. Knopf, M. Jacobson and J. W. Conn: Effect of protein meals on plasma insulin in mildly diabetic patients. Diabetes 18, 523-528 (1969).
- Fajans, S. S.: The definition of chemical diabetes. Metabolism 22, 211-217 (1973).
- Fajans, S. S., J. C. Floyd, S. Pek and J. Conn: Studies on the natural history of asymptomatic diabetes in young people. Metabolism 22, 327-334 (1973).

- Fitzgerald, M. G., H. Keen: Diagnostic classification of diabetes. British Medical Journal, 1568, June 1964.
- Frias, J. L. and A. L. Rosenbloom: The genetics of diabetes. Metabolism 22, 355-358 (1973).
- Gagliardino, J. J. and J. M. Martin: Studies on the mechanism of insulin release. Metabolism 15, 1068-1075 (1966).
- Gordon, P. and J. Roth: A new component of plasma insulin detected by radioimmunoassay. Diabetes 17, 310 (1968).
- Grodsky, G. M., J. H. Karam, F. C. Pavlatos and P. H. Forsham: Serum-insulin response to glucose in prediabetic subjects. Lancet I, 290-291 (1965).
- Günther, O.: Zur Genetik des Diabetes mellitus. Internist (Berlin), 4 (1963), 374.
- Guthrie, R. A., D. W. Guthrie, D. Y. N. Murthy, R. L. Jackson and J. Lang: Standardization of the oral glucose tolerance test and the criteria of diagnosis of chemical diabetes in children. Metabolism 22, 275-282 (1973).
- Gutsche, H.: 2-t-Auswertung der Glucosetolerance. Med. Klin. 65, 1698-1700 (1970).
- Hales, C. N., F. C. Greenwood, F. L. Mitchell and W. T. Strauss: Blood-glucose, plasma-insulin and growth hormone concentrations of individuals with minor abnormalities of glucose tolerance. Diabetologia 4, 73-82 (1968).
- Heimendinger, J.: Helv. Paed. Acta 13, 471-478 (1958).
- Hürter, P., N. Barth und J. R. Bierich: Der i.v.-Glucosetoleranztest bei stoffwechselgesunden und diabetischen Kindern. Mschr. Kinderheilk. 117, 518-522, 1969.
- Hürter, P., G. Gercken, M. Ranke und J. R. Bierich: Untersuchungen der Glucosetoleranz und der Plasmalipide bei Kindern und jugendlichen Erwachsenen mit potentiell Diabetes. Mschr. Kinderheilk. 117, 665-671, 1969.
- Hunter, S. and E. McKay: Intravenous glucose-tolerance test in parents of diabetic children. Lancet, 1017-1019 (1967).
- Jackson, R. L., R. A. Guthrie, D. Y. N. Murthy and J. Lang: The intravenous glucose tolerance test in chemical diabetes. Metabolism 22, 247-253 (1973).

- Dies.: Oral glucose tolerance tests and their reliability.
Metabolism 22, 237-245 (1973).
- Dies.: The definition of chemical diabetes in children.
Metabolism 22, 229-236 (1973).
- Jahnke, K., H. Daweke, W. Schilling, R. Rüvenauer und K. Oberdisse: Der potentielle Diabetes (sog. Prädiabetes).
Verh. dtsh. Gs. inn. Med. 72, 851-868.
- Jarett, R. J. and N. M. Cohen: Intestinal hormones and plasma-insulin. Lancet, 861-863 (1967).
- Kahn, C. B., J. S. Soeldner, R. E. Gleason, L. Rojas, R. A. Camerini-Davalos and A. Marble: Clinical and chemical diabetes in offspring of diabetic couples.
New. Engl. J. of Med., 343-347 (1969).
- Karam, J. H., G. M. Grodsky, F. C. Pavlatos, P. H. Forsham: Critical factors in excessive serum-insulin response to glucose. Lancet, 286-289 (1965).
- Karp, M., M. Brown and Z. Laron: Interpretation of glucose and insulin curves during the oral glucose tolerance test. Israel J. Med. Sci. 8, 765-766 (1972).
- Dies.: A contribution to the interpretation of the oral glucose tolerance. Diabetologia 8, 381-384 (1972).
- Khurana, R. C., A. Drash, J. Howland and T. S. Danowski: Glucose tolerance sums and glucose: insulin ratios in children. Metabolism 22, 295-300 (1973).
- Kienholz, M.: Der intravenöse Glukosetoleranztest. Med. Welt 46, 2760-2773 (1967).
- Kilo, C., S. Devrim, R. Bailey and L. Recant: Studies in vivo and in vitro of glucose-stimulated insulin release. Diabetes 16, 377-385 (1967).
- Klimt, C. R., G. Fisher, et al.: Standardization of the oral glucose tolerance test. Diabetes 18, 299-307 (1969).
- Köbberling, J. and W. Creutzfeldt: Comparison of different methods for the evaluation of the oral glucose tolerance test. Diabetes 19, 870-873 (1970).
- Köbberling, J., A. Appels, G. Köbberling und W. Creutzfeldt: Glucosebelastungstests bei 727 Verwandten ersten Grades von Altersdiabetikern. Dtsch. Med. Wschr. 99, 416-421 (1969).
- Krüger, H.-U.: Reihenuntersuchungen auf Diabetes mellitus bei Kindern. Dtsch. Gesundh. Wes. 20, 781-782 (1965).

- Lambert, A. E., J. J. Hoet and E. Ekka: Plasma insulin levels during pregnancy, in obesity and potential diabetes. *Diabetologia* 2, 260-264 (1966).
- Lestradet, H., F. Batistelli, A. Ledoux et E. Combier: L'hérédité du diabète sucré. *La Nouvelle Presse médicale* 38, 2543-2545 (1972).
- Lintner, P. und H.-J. Rohwedder: Untersuchungen über die Glukose-toleranz im Kindesalter mit verschiedenen Belastungsproben. *Arch. für Kinderheilk.* 181, 175-197 (1970).
- Loeb, H.: Variations in glucose tolerance during infancy and childhood. *J. of pediatrics*, 237-242 (1966).
- Lowrie, E. G., J. S. Soeldner, C. L. Hampers and J. P. Merrill: Glucose metabolism and insulin secretion in uremic, prediabetic, and normal subjects. *J. Lab. Clin. Med.* 76, 603-615 (1970).
- Lundbaek, K.: Intravenous glucose tolerance as a tool in definition and diagnosis of diabetes mellitus. *Brit. Med. J.*, 1507-1513, June 1962.
- Maingay, D., H. A. de Ruyter, J. L. Touber, R. J. M. Croughs, Wo. Schopman, R. M. Lequin: Rapid rise of insulin concentration in the plasma after intravenous administration of sodium tolbutamide. *Lancet*, 361-362 (1967).
- Malins, J. M., J. Cassar and D. A. Pyke: Diabetes in a pair of identical twins. *Diabetes* 19, 878-880 (1970).
- Mehnert, H., M. Haslbeck und H. Förster: Zur Prüfung der oralen Glucosetoleranz. *Dtsch. med. Wschr.* 97, 1763-1766 (1972).
- Melani, F., J. Lawecki, K. M. Bartelt und E. F. Pfeiffer: Immunologisch meßbares Insulin (IMI) bei Stoffwechselgesunden, Fettsüchtigen und adipösen Diabetikern nach intravenöser Gabe von Glucose, Tolbutamid und Glucagon. *Diabetologia* 3, 422-426 (1967).
- Murthy, D. Y. N., R. A. Guthrie and W. N. Womack: Progressive decrease in insulin reserve in children with chemical diabetes. *J. of Pediatrics* 72, 567-568 (1968).
- Murthy, D. Y. N., R. A. Guthrie, W. N. Womack and R. L. Jackson: Chemical and early overt diabetes mellitus in Children. *Diabetes* 18, 686-690 (1969).

- O'Sullivan, J. B. and C. M. Mahan: Prospective study of 352 young patients with chemical diabetes. The New Engl. J. of Med. 19, 1038-1041 (1968).
- Olefsky, J. M., J. W. Farquhar and G. M. Reaven: Do the oral and intravenous glucose tolerance tests provide similar diagnostic information in patients with chemical diabetes mellitus? Diabetes 22, 202-208 (1973).
- Parker, M. L., R. S. Pildres, K.-L. Chao, M. Cornblath, D. M. Kipnis: Juvenile diabetes mellitus, a deficiency in insulin. Diabetes 17, 27-32 (1968).
- Pelzl, K., P. B. Ottermann, P. Dieterle, A. Souvatzoglou, G. G. Hofmann, K. Schwarz: Vergleichende Untersuchungen zur diagnostischen Wertigkeit intravenöser und oraler Glucosebelastungen in der Früherkennung des Diabetes mellitus. Verh. dtsch. Gs. inn. Med. 77, 634-636 (1971).
- Perley, M. and D. M. Kipnis: Plasma insulin responses to glucose and tolbutamide of normal weight and obese diabetic and nondiabetic subjects. Diabetes 15, 867-874 (1966).
- Dies.: Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. J. of Clin. Invest. 46, 1954-1962 (1967).
- Pickens, J. M., T. P. Chase and R. L. Jackson: Diabetes mellitus in identical twin children. Diabetes 11, 393-396 (1962).
- Pickens, J. M., J. Burkeholder and R. L. Jackson: Oral glucose tolerance tests in the siblings of diabetic children. Exepta Medica F., 129 (1964).
- Pickens, J. M., J. N. Burkeholder and W. N. Womack: Oral glucose tolerance test in normal children. Diabetes 16, 11-14 (1967).
- Pildes, R. S.: Adult-onset diabetes mellitus in childhood. Metabolism 22, 307-314 (1973).
- Porte, Jr., D. and A. A. Pupo: Insulin response to glucose: evidence for a two pool system in man. J. of Clin. Invest. 48, 2309-2319 (1969).
- Pyke, D. A., J. Cassar, J. Todd, K. W. Taylor: Glucose tolerance and serum insulin in identical twins of diabetics. Brit. med. J. 4, 649-651 (1970).

- Pyke, D. A., K. W. Taylor: Glucose tolerance and serum insulin in unaffected identical twins of diabetics. Brit. med. J. 4, 21-22 (1967).
- Quabbe, H.-J.: Modifikation der radioimmunologischen Insulinbestimmung nach Hales und Randle. Diabetologia 5, 101-107 (1969).
- Reaven, G. M., S. W. Shen, A. Silvers and J. W. Farquhar: Is there a delay in the plasma insulin response of patient with chemical diabetes mellitus? Diabetes 20, 416-423 (1971).
- Reaven, G. and R. Miller: Study of the relationship between glucose and insulin responses to an oral glucose load in man. Diabetes 17, 560-569 (1968).
- Ricketts, H. T., R. A. Cherry and L. Kirsteins: Biochemical studies of "Prediabetes". Diabetes 15, 880-888 (1966).
- Rosenbloom, A. L., R. Bianchi and F. T. W. Chin: Screening for glucose intolerance in siblings of children with diabetes. Metabolism 22, 351-354 (1973).
- Rosenbloom, A. L., A. Drash and R. Guthrie: Chemical diabetes in childhood. Metabolism 22, 413-419 (1973).
- Rosenbloom, A. L.: Criteria for interpretation of the oral glucose tolerance tests in children and insulin responses with normal and abnormal tolerance. Metabolism 22, 301-305 (1973).
- Ders.: Insulin responses of children with chemical diabetes mellitus. New Engl. J. of Med. 22, 1228-1231 (1970).
- Rosenbloom, A. L., A. Drash and R. Guthrie: Chemical diabetes mellitus in childhood. Diabetes 21, 45-49 (1972).
- Rosenbloom, A. L., R. Bianchi and F. T. Chin: Chemical diabetes mellitus in siblings of children with overt diabetes. Israel J. Med. Sci., 841-842, June 1972.
- Rubenstein, A. H., S. Cho, D. F. Steiner: Evidence for proinsulin in human urine and serum. Lancet, 1353-1355 (1968).
- Rüenauer, R., J. Herrmann und H. Daweke: Der unspezifische Einfluß eines Serumfaktors auf die radioimmunologische Insulin-Bestimmungsmethode nach Hales und Randle. Klin. Wschr. 44, 471-473 (1966).
- Rull, J. A., J. W. Conn, J. C. Floyd, Jr., and S. S. Fajans: Levels of plasma insulin during cortisone glucose tolerance tests in "nondiabetic" relatives of diabetic patients. Diabetes 19, 1-10 (1970).

- Ryan, W. G. and A. F. Nibbe: Beta-cytotrophic effects of glucose, glucagon, and tolbutamide in man. *Lancet*, 1255-1259 (1967).
- Samols, E., V. Marks: Interpretation of the intravenous glucose test. *Lancet*, 462-463 (1965).
- Schilling, W. H., K. Oberdisse, K. A. Hüter und H. Blank: Vergleichende Untersuchungen mit der oralen und intravenösen Glucosebelastung zur Erfassung einer verminderten Kohlenhydrattoleranz. *Diabetologia* 1, 187-194 (1965).
- Schneider, H. und J. P. Colombo: Der Tolbutamidtest im Kindesalter. *Helv. paediat. Acta*, 344-358 (1965).
- Scriba, P. C., K. Schwarz und G. G. Hofmann: Vergleich klinischer Methoden zur Erfassung des latenten Diabetes mellitus. *Dtsch. med. Wschr.* 16, 753-763 (1966).
- Seltzer, H. S., S. S. Fajans and J. W. Conn: Spontaneous hypoglycemia as an early manifestation of diabetes mellitus. *Diabetes* 5, 437-442 (1956).
- Seltzer, H. S., E. W. Allen, A. L. Herron, Jr., and M. T. Brennan: Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. *J. of Clin. Invest.* 46, 323-335 (1967).
- Seltzer, H. S. and W. L. Smith: Plasma insulin activity after glucose. *Diabetes* 8, 417-424 (1959).
- Serrano-Rios, M. F. Ramos, J. L. Rodriguez-Minón and F. Vivanco: Insulin response to oral glucose, intravenous tolbutamide and rapid intravenous glucose infusion in genetic prediabetics. *Diabetologia* 6, 392-398 (1970).
- Simpson, R. G., A. Benedetti, G. M. Greodsky, J. H. Karam and P. H. Forsham: Early phase of insulin release. *Diabetes* 17, 684-692 (1968).
- Soeldner, J. S. and D. Slone: Critical variables in the radioimmunoassay of serum insulin using the double antibody technic. *Diabetes* 14, 771-779 (1965).
- Soeldner, J. S., R. E. Gleason, R. F. Williams, M. J. Garcia, D. M. Beardwood and A. Marble: Diminished serum insulin response to glucose in genetic prediabetic males with normal glucose tolerance. *Diabetes* 17, 17-26 (1968).
- Dies.: Evidence for a normal response of serum immunoreactive insulin (IRI) to an intravenous glucose tolerance test (IVGTT) in prediabetic males. *Diabetes* 15, 518 (1966).

- Sommer, R., W. Herbinger: Die Bedeutung des 3-Stunden-Wertes bei der oralen Glukosebelastung. Wien. Z. Inn. Med. 52, 47-52 (1971).
- Sperling, M. and A. Drash: Evolution of diabetes mellitus from hypoglycemia. Amer. J. Dis. Child 121, 5-9 (1971).
- Stamm, D.: Meßgrößen und SI-Einheiten in der klinischen Chemie. Dtsch. Gesellschaft für klinische Chemie e.V., Sonderdruck aus Heft 1/1975.
- Steinberg, A. G.: Heredity in diabetes mellitus. Diabetes 10, 269-274 (1961).
- Sterky, G. and J. Thorell: Early insulin response in siblings of juvenile diabetics. Israel J. Med. Sci. 8, 849-850 (1972).
- Stimmler, L.: Serum-insulin response to glucose in prediabetic subjects. Lancet, 559-560, March 1965.
- Taton, J., D. Pometta, R. A. Camerini-Dávalos, A. Marble: Genetic determinism to diabetes and tolerance to glucose. Lancet, 1360-1362, December 1964.
- Tattersall, R. B. and D. A. Pyke: Diabetes in identical twins. Lancet, 25 (1972).
- Tattersall, R. B., M. R. C. P., S. S. Fajans, M. D., Ann Arber: A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. Diabetes 24, 44-53 (1975).
- Teuscher, A. und R. Richterich: Neue schweizerische Richtlinien zur Diagnose des Diabetes mellitus. Schweiz. med. Wschr. 101, 345-352, 390-398 (1971).
- Unger, R. H. and L. L. Madison: A new diagnostic prodedure for mild diabetes mellitus. Diabetes 7, 455-461 (1958).
- Vallance-Owen, J., M. D. Lilley: Insulin antagonism in the plasma of obese diabetics and prediabetics. Lancet, 806-807, April 1961.
- Varandani, P. T.: Plasma concentrations of A and B chains of insulin in nondiabetic, diabetic and high risk potential diabetic subjects. Diabetes 17, 547-556 (1968).
- Wajchenberg, B. L., A. A. Pupo, E. R. Quintao, N. Leon and P. H. Saldanha: Predisposition to diabetes as evaluated by the cortisone-glucose tolerance test in children. Diabetes 13, 569-571 (1964).
- Weber, B.: Plasmainsulin bei Kindern. Beiheft zum Archiv für Kinderheilkunde 65, 1971.

- Weber, B. H.-J. Quabbe und H. Helge: Glucagoninduzierte Insulinsekretion bei adipösen und juvenilen Diabetikern. Sonderdruck aus 14. Symposion d. Dtsch. Ges. für Endokrinologie, Heidelberg, März 1968.
- Weber, B. H. Helge und G. Sihombing: Plasmakonzentrationen von Insulin und Freien Fettsäuren bei juvenilen Diabetikern nach Belastung mit Tolbutamid und Glukagon. Arch. Kinderheilk. 177, 139-146 (1968).
- Weber, B. und J. G. Gostomzyk: Glucose-, Insulin- und Fettsäurekonzentrationen im Serum bei Familienangehörigen diabetischer Kinder. Klin. Wschr. 12, 653-657 (1968).
- Wld. Hlth. Org. techn. Rep. Ser. 1965, 310, 6; 312, 13.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Erläuterung
BG	Blutglukose
GdK	Geschwister diabetischer Kinder
GT	Glukosetoleranz
HIR	high insulin response
IRI	immunoreaktives Insulin
i.v.GTT	intravenöser Glukosetoleranztest
i.v.Tolbut-TT	intravenöser Tolbutamidtoleranztest
LIR	low insulin response
NVP	normale Versuchspersonen
OGTT	oraler Glukosetoleranztest
RTT	Rastinontest

Tabelle 1a: Persönliche Daten der untersuchten Kinder

Vergleichspersonen

Nr.	Name	Alter (J,M)	Geschl. (m/w)	Diagnose	Länge cm Ist(Soll)	Gew. kg Ist(Soll f. Länge)	Gew. % der Norm
1.	D.A.	5,6	w	Gastroenteritis	117 (112)	18,3 (20,7)	88,4
2.	L.M.	5,7	w	Alopecia areata	111 (113)	19,0 (18,8)	101,1
3.	R.D.	6,2	w	Pyelonephritis cerebr. Krampfl.	119 (117)	21,6 (21,6)	100,0
4.	W.C.	6,4	w	gesundes Kind	129 (118)	27,3 (26,7)	102,4
5.	P.A.	7,2	w	Commotio cereb.	125 (123)	23,2 (24,9)	93,2
6.	S.C.	7,3	w	Bronchopneumonie	133 (123)	27,0 (28,1)	96,1
7.	W.K.	7,9	w	gesundes Kind	136 (126)	28,1 (29,9)	94,0
8.	B.W.	8,1	m	gesundes Kind	119 (132)	21,5 (21,7)	99,1
9.	R.G.	8,1	m	Pneumonie	142 (133)	29,6 (32,6)	90,8
10.	Y.S.	10,7	m	Teerstühle	135 (142)	27,0 (29,3)	92,2
11.	B.M.	10,9	w	unspez. Infektarthrit.	149 (141)	39,5 (39,9)	101,3
12.	W.M.	11,2	w	Racheninfekt	139 (143)	31,0 (32,3)	96,0
13.	Z.D.	11,3	m	Ausschluß e. Meningitis	149 (144)	32,0 (39,0)	82,1
14.	W.A.	11,3	w	gesundes Kind	155 (144)	39,6 (44,5)	83,4
15.	E.K.	11,1	w	gesundes Kind	150 (147)	35,5 (39,7)	89,4
16.	M.B.	12,0	w	gesundes Kind	139 (148)	29,0 (32,3)	89,8
17.	W.F.	13,2	w	gesundes Kind	171 (156)	54,5 (60,2)	90,1
18.	E.T.	13,2	m	gesundes Kind	149 (155)	36,5 (39,0)	93,6
19.	D.K.	16,4	m	Debilität, Pub. tarda	144 (172)	36,0 (34,4)	104,7

Tabelle 1b

Geschwister diabetischer Kinder

Nr.	Name	Alter (J,M)	Geschl. (m/w)	Länge in cm Ist (Soll)	Gewicht in kg Ist (Soll für Länge)	Gewicht in % der Norm
1.	B.A.	2,0	m	93 (86)	13,0 (14,0)	92,6
2.	B.N.	2,9	m	92 (93)	14,1 (13,8)	102,3
3.	R.B.	3,8	m	108 (101)	17,2 (17,8)	96,1
4.	A.M.	5,0	w	111 (108)	19,5 (18,8)	103,7
5.	K.U.	5,4	w	115 (110)	18,3 (20,0)	91,5
6.	T.C.	5,5	m	114 (112)	18,5 (19,7)	93,9
7.	S.S.	6,1	w	109 (116)	18,9 (21,6)	88,0
8.	A.C.	6,1	m	114 (116)	20,1 (19,7)	102,0
9.	K.D.	6,4	m	122 (118)	22,5 (22,9)	98,3
10.	K.G.	6,5	w	115 (117)	20,0 (20,0)	100,0
11.	S.B.	6,7	w	124 (119)	23,7 (24,4)	97,1
12.	G.A.	8,7	w	130 (130)	26,4 (27,1)	97,4
13.	K.A.	8,7	m	134 (131)	26,3 (28,5)	92,3
14.	H.K.	8,1	w	137 (131)	31,4 (29,9)	105,0
15.	B.H.	9,7	w	145 (135)	32,3 (35,3)	91,5
16.	P.R.	10,0	m	140 (138)	33,3 (31,8)	104,7
17.	R.D.	10,2	w	140 (138)	32,5 (32,3)	100,6
18.	A.S.	10,5	w	144 (139)	29,4 (34,6)	85,0
19.	G.U.	10,5	m	138 (141)	20,8 (30,9)	67,3
20.	Z.R.	10,6	m	141 (142)	31,2 (32,2)	96,9
21.	B.R.	10,1	m	147 (143)	30,5 (36,4)	83,8
22.	T.C.	10,1	w	145 (141)	30,3 (35,3)	85,8
23.	S.A.	11,0	w	146 (142)	36,0 (36,4)	98,9
24.	G.J.	11,2	w	150 (143)	41,0 (39,0)	105,1
25.	K.C.	12,2	m	146 (148)	39,3 (43,9)	89,5
26.	T.C.	12,3	w	154 (150)	43,3 (43,9)	98,6
27.	G.R.	12,4	m	158 (149)	52,7 (46,0)	114,6
28.	G.A.	12,4	m	139 (149)	30,0 (31,3)	95,8
29.	G.L.	14,1	w	169 (159)	63,5 (63,4)	100,2
30.	R.D.	14,3	w	156 (159)	45,9 (45,6)	100,7
31.	T.C.	14,9	w	161 (160)	32,6 (51,7)	101,7
32.	K.P.	15,2	m	184 (168)	71,7 (79,9)	89,7
33.	M.C.	15,3	m	172 (168)	54,8 (59,6)	91,9

Tabelle 2a: Blutglukose-Konzentrationen (mg/dl) nach Glukose oral
(1,75 g Gluko - 50 - Probetrunk / kg)

Vergleichspersonen

Nr.	Name	Min. nach Gluk.							
		-30	0	15	30	60	120	180	240
1.	D. A.	74	74	92	102	74	72	65	58
2.	L. M.	98	65	108	108	68	80	62	60
3.	R. D.	-	80	-	151	161	90	111	70
4.	W. C.	101	96	109	143	102	94	101	64
5.	P. A.	65	68	100	122	148	81	109	107
6.	S. C.	73	74	111	150	80	94	77	58
7.	W. K.	98	95	130	128	92	114	-	92
8.	B. W.	82	79	129	135	132	110	86	66
9.	R. G.	72	78	100	111	100	90	68	72
10.	Y. S.	77	84	144	179	110	76	96	82
11.	B. M.	72	69	97	94	67	62	48	52
12.	W. M.	68	67	88	67	64	78	72	64
13.	Z. D.	71	76	96	116	130	108	89	41
14.	W. A.	93	93	140	146	112	99	82	74
15.	E. K.	66	64	80	93	70	96	68	64
16.	M. B.	-	64	-	150	159	110	70	96
17.	W. F.	82	85	130	144	104	114	114	50
18.	E. T.	70	70	86	96	44	68	58	61
19.	D. K.	78	81	91	116	136	120	119	51

$\bar{x}$	75,4	76,9	107,7	123,7	102,3	92,4	83,1	67,5
$\pm s_x$	20,9	10,2	19,9	27,3	34,1	17,2	21,2	16,8

Tabelle 2b

Geschwister diabetischer Kinder

Nr.	Name	Min. nach Gluk.							
		-30	0	15	30	60	120	180	240
1.	B. A.	50	54	86	124	134	134	69	39
2.	B. N.	83	86	100	124	124	114	100	92
3.	R. B.	-	87	-	156	148	96	90	70
4.	A. M.	-	82	-	162	148	113	90	85
5.	K. U.	68	55	74	120	76	80	40	73
6.	T. C.	90	82	108	114	140	105	112	112
7.	S. S.	79	96	116	163	174	125	110	46
8.	A. C.	84	74	130	156	133	120	58	104
9.	K. G.	108	104	135	101	92	109	96	102
10.	K. D.	75	92	109	156	114	92	78	75
11.	S. B.	80	80	106	126	146	114	114	74
12.	G. A.	100	100	122	164	162	118	126	87
13.	K. A.	51	49	84	86	61	61	40	66
14.	H. K.	80	92	100	111	137	158	114	110
15.	B. H.	43	47	59	76	79	53	59	67
16.	P. R.	92	92	124	181	160	104	70	80
17.	R. D.	60	94	139	134	162	111	60	82
18.	A. S.	52	52	79	79	74	60	48	60
19.	G. U.	84	88	118	120	97	100	88	100
20.	Z. R.	93	109	136	155	141	100	141	92
21.	B. R.	86	94	136	146	94	118	80	97
22.	T. C.	80	80	110	150	144	96	105	88
23.	S. A.	82	72	158	180	116	123	116	50
24.	G. J.	79	93	150	168	110	110	126	122
25.	K. C.	64	64	76	100	73	76	76	64
26.	T. C.	86	90	114	145	148	93	123	126
27.	G. R.	77	80	103	-	84	98	80	80
28.	G. A.	84	94	146	182	134	102	62	102
29.	G. L.	72	80	106	-	112	101	117	84
30.	R. D.	92	92	96	132	134	100	122	100
31.	T. C.	79	82	96	138	117	99	96	62
32.	K. P.	84	94	92	117	120	106	128	81
33.	M. C.	97	94	100	140	96	117	92	80
$\bar{x}$		78,5	82,5	109,9	135,7	120,7	103,7	91,7	83,4
$\pm s_x$		15,2	16,1	24,0	29,2	30,1	21,1	27,5	20,8

Ergebnis des Student-Tests

 $p < 0,005$

0,001

Tabelle 3a: Plasma-Insulin-Konzentrationen ($\mu\text{E/ml}$)
nach Glukose oral

Vergleichspersonen

Nr.	Name	Min. nach Gluk.							
		-30	0	15	30	60	120	180	240
1.	D. A.	9	6	17	31	16	12	9	7
2.	L. M.	18	16	70	59	14	18	7	4
3.	R. D.	-	12	-	30	24	14	14	7
4.	W. C.	17	17	46	152	40	54	78	11
5.	P. A.	9	20	8	53	54	28	41	38
6.	S. C.	8	9	26	50	14	24	14	8
7.	W. K.	18	18	93	130	64	65	14	15
8.	B. W.	9	3	27	33	26	40	8	0
9.	R. G.	14	18	27	45	49	34	13	6
10.	Y. S.	6	7	28	47	26	19	2	-
11.	B. M.	13	11	48	71	48	24	10	7
12.	W. M.	15	10	43	37	33	32	29	10
13.	Z. D.	11	15	28	38	68	50	25	3
14.	W. A.	20	15	138	140	88	-	18	8
15.	E. K.	8	8	18	29	26	52	22	6
16.	M. B.	-	8	-	57	74	82	32	57
17.	W. F.	23	23	172	-	86	106	134	19
18.	E. T.	10	6	19	32	14	41	14	7
19.	D. K.	17	10	26	45	80	78	63	11
$\bar{x}$		13,2	12,2	49,1	59,9	44,4	43,5	28,8	12,3
$\pm s_x$		5,0	5,5	45,4	39,0	25,8	25,7	32,1	13,9

Tabelle 3b

Geschwister diabetischer Kinder

Nr.	Name						Min. nach Gluk.		
		-30	0	15	30	60	120	180	240
1.	B. A.	3	8	9	22	29	28	2	0
2.	B. N.	15	11	7	14	41	26	19	6
3.	R. B.	-	6	-	73	48	22	12	4
4.	A. M.	-	4	-	39	41	28	9	7
5.	K. U.	2	5	22	54	18	18	3	1
6.	T. C.	7	5	14	16	20	13	14	13
7.	S. S.	9	10	20	32	50	52	42	4
8.	A. C.	5	8	38	33	31	28	8	6
9.	K. D.	10	6	27	42	34	20	-	7
10.	K. G.	4	5	38	18	17	-	1	2
11.	S. B.	6	5	14	26	43	28	38	7
12.	G. A.	12	26	36	74	122	50	39	26
13.	K. A.	17	32	79	75	32	63	20	19
14.	H. K.	17	8	20	11	27	50	32	19
15.	B. H.	7	17	12	24	32	16	19	34
16.	P. R.	16	15	29	58	94	58	20	12
17.	R. D.	13	14	24	36	58	42	8	8
18.	A. S.	7	7	76	107	41	33	10	4
19.	G. U.	8	8	24	14	22	10	12	18
20.	Z. R.	9	6	8	35	40	68	46	5
21.	B. R.	5	10	34	-	21	42	12	8
22.	T. C.	10	9	24	44	56	21	26	10
23.	S. A.	10	6	32	62	53	75	41	13
24.	G. J.	18	18	90	180	122	92	80	15
25.	K. C.	11	8	32	94	22	37	15	2
26.	T. C.	9	2	21	31	50	26	36	34
27.	G. R.	11	12	41	163	52	68	29	11
28.	G. A.	13	8	25	48	53	20	10	4
29.	G. L.	26	19	41	95	104	61	82	34
30.	R. D.	16	15	15	44	67	48	62	23
31.	T. C.	8	6	32	58	94	113	95	29
32.	U. P.	17	14	18	70	41	41	56	25
33.	M. C.	16	16	21	66	35	57	29	13
$\bar{x}$		10,9	10,3	29,5	54,9	48,8	42,3	29,0	12,8
$\pm s_x$		5,3	6,8	20,2	39,7	28,4	24,0	24,3	10,2

Tabelle 4a: Blutglukose-Konzentrationen (mg/dl) nach Glukose i.v.
(0,5 g / kg)

Vergleichspersonen

		Min. nach Glukose										K _G
Nr.	Name	-30	0	2	5	10	20	30	40	50	60	
1.	D. A.	nicht getestet										
2.	L. M.	72	70	315	274	190	106	76	56	47	49	3,85
3.	R. D.	90	111	330	330	275	211	149	115	92	82	2,56
4.	W. C.	78	69	327	294	252	218	149	143	123	98	2,31
5.	P. A.	77	80	394	328	280	190	112	-	66	60	3,85
6.	S. C.	78	86	438	338	300	238	198	164	114	76	2,37
7.	W. K.	58	65	331	272	211	178	131	103	83	72	2,23
8.	B. W.	60	103	-	393	320	232	158	83	70	65	3,74
9.	R. G.	53	60	286	227	155	94	61	53	50	55	4,33
10.	Y. S.	68	58	365	-	238	212	174	144	-	72	2,88
11.	B. M.	30	30	247	263	234	175	130	95	66	48	2,13
12.	W. M.	75	76	500	309	258	212	164	90	78	64	1,48
13.	Z. D.	74	62	381	316	276	225	196	158	137	102	1,98
14.	W. A.	83	80	392	311	282	199	158	122	98	84	2,23
15.	E. K.	80	-	304	249	237	190	153	124	101	82	1,98
16.	M. B.	54	40	319	292	280	234	195	160	130	88	1,87
17.	W. F.	72	75	-	362	290	230	182	159	125	100	2,10
18.	E. T.	84	-	296	303	265	176	128	98	80	72	3,10
19.	D. K.	83	83	380	302	255	192	164	126	99	90	2,13

$\bar{x}$ 70,5 71,8 350,3 303,7 255,7 195,1 148,8 117,2 91,7 75,5 2,6

$+ s_x$ 14,6 20,4 62,8 40,9 40,5 40,2 38,1 34,9 27,6 16,7 0,8

Tabelle 4b

Geschwister diabetischer Kinder

Nr.	Name	Min. nach Glukose										K _G
		-30	0	2	5	10	20	30	40	50	60	
1.	B. A.	70	70	317	279	218	196	156	122	115	86	1,85
2.	B. N.	78	78	482	-	235	190	152	130	98	67	2,13
3.	R. B.	76	-	177	176	175	172	147	105	83	68	2,66
4.	A. M.	67	63	306	256	247	204	171	142	100	81	4,33
5.	K. U.	72	72	352	306	273	216	157	135	86	62	2,94
6.	T. C.	74	74	-	404	236	223	184	156	133	101	1,84
7.	S. S.	72	75	-	452	262	206	167	129	100	78	2,38
8.	A. C.	90	86	356	331	294	230	220	160	134	98	2,01
9.	K. D.	52	70	347	321	246	215	139	120	94	70	2,98
10.	K. G.	84	-	442	391	303	259	212	197	149	117	1,87
11.	S. B.	78	78	390	373	324	271	230	200	164	136	1,84
12.	G. A.	57	105	356	316	272	235	209	205	166	142	1,38
13.	K. A.	92	97	-	398	316	295	194	178	130	112	2,43
14.	H. K.	88	84	430	352	337	266	249	198	167	140	1,71
15.	B. H.	86	94	-	374	324	300	256	245	221	176	0,98
16.	P. R.	93	91	362	349	308	238	314	174	149	110	1,98
17.	R. D.	64	67	-	269	282	-	134	109	88	70	2,10
18.	A. S.	53	66	286	187	177	118	98	72	70	56	1,77
19.	G. U.	84	88	-	365	258	216	182	132	104	84	1,65
20.	Z. R.	103	-	398	373	334	292	252	221	192	170	1,32
21.	B. R.	80	87	-	313	262	232	191	170	130	126	1,84
22.	T. C.	80	76	-	303	273	236	212	170	143	126	1,49
23.	S. A.	78	81	363	309	284	256	190	169	127	117	1,92
24.	G. J.	68	87	426	384	322	258	206	174	150	118	2,13
25.	K. C.	72	72	274	-	255	202	172	151	115	96	1,92
26.	T. C.	90	82	-	375	306	247	236	204	173	150	1,40
27.	G. R.	94	98	417	363	298	217	178	130	112	110	2,77
28.	G. A.	100	100	-	354	250	212	192	193	157	157	1,39
29.	G. L.	84	94	409	346	305	259	227	218	190	172	1,11
30.	R. D.	86	89	366	378	340	290	246	228	193	165	1,38
31.	T. C.	74	82	-	346	317	244	193	178	138	131	2,03
32.	K. P.	74	74	295	315	256	215	139	119	110	91	2,01
33.	M. C.	54	76	332	302	254	202	139	123	104	82	2,23
$\bar{x}$		77,8	81,9	358,3	334,2	277,1	231,5	192,2	162,3	132,9	111,1	1,99
$\pm s_x$		13,0	10,9	67,3	59,0	42,1	38,5	44,7	40,9	36,8	34,9	0,64

Ergebnis des Student-Tests

p <

0,005

Tabelle 5a: Plasma-Insulin-Konzentrationen (μ E/ml)
nach Glukose i.v.

Vergleichspersonen

Nr.	Name	Min. nach Glukose									
		-30	0	2	5	10	20	30	40	50	60
1.	D. A.	nicht getestet									
2.	L. M.	-	28	159	84	66	-	26	-	-	14
3.	R. D.	8	6	41	30	18	15	11	8	8	9
4.	W. C.	21	8	78	48	41	30	35	35	30	20
5.	P. A.	15	12	140	120	96	-	49	-	-	12
6.	S. C.	9	9	47	36	38	-	26	-	-	17
7.	W. K.	12	11	86	64	54	26	24	20	13	12
8.	B. W.	8	0	-	44	49	-	23	-	-	9
9.	R. G.	20	23	180	110	76	-	25	-	-	9
10.	Y. S.	17	4	30	-	13	-	14	-	-	9
11.	B. M.	9	9	45	30	26	-	32	-	14	-
12.	W. M.	12	10	74	54	49	-	30	-	-	14
13.	Z. D.	10	10	6	40	22	17	6	16	12	17
14.	W. A.	10	9	174	134	66	48	32	24	18	17
15.	E. K.	16	-	60	50	47	-	38	-	-	22
16.	M. B.	6	6	44	37	37	29	29	31	20	16
17.	W. F.	14	12	124	105	82	64	39	32	26	22
18.	E. T.	11	-	48	28	35	-	24	-	-	14
19.	D. K.	14	15	126	63	52	40	21	32	26	24

$\bar{x}$ 12,5 10,8 86,0 63,4 47,7 33,6 26,9 24,8 18,6 15,1

$\pm s_x$ 4,3 6,8 54,0 34,3 22,9 16,4 10,3 9,5 7,5 4,9

Tabelle 5b

Geschwister diabetischer Kinder

Nr.	Name	Min. nach Glukose									
		-30	0	2	5	10	20	30	40	50	60
1.	B. A.	0	0	16	31	26	-	27	-	-	23
2.	B. N.	7	8	52	-	32	-	26	-	-	10
3.	R. B.	6	6	127	102	57	-	22	-	-	8
4.	A. M.	7	7	57	31	34	-	19	-	-	8
5.	K. U.	0	3	96	62	67	-	20	-	-	0
6.	T. C.	2	6	-	26	-	-	22	-	-	11
7.	S. S.	6	12	-	37	33	-	28	-	-	14
8.	A. C.	7	7	46	36	26	-	15	-	-	5
9.	K. D.	0	13	68	-	40	-	26	-	-	14
10.	K. G.	0	1	53	36	30	-	16	-	-	8
11.	S. B.	8	9	80	60	50	-	36	-	-	25
12.	G. A.	22	23	65	50	42	-	37	-	-	34
13.	K. A.	6	2	-	145	38	-	20	-	-	-
14.	H. K.	8	8	41	38	34	-	26	-	-	13
15.	B. H.	6	5	-	-	18	-	23	-	-	23
16.	P. R.	16	15	7	49	40	-	27	-	-	19
17.	R. D.	12	7	-	34	37	-	23	-	-	14
18.	A. S.	6	7	96	67	48	-	33	-	-	16
19.	G. U.	6	6	-	23	20	-	18	-	-	6
20.	Z. R.	7	-	32	28	22	-	24	-	-	26
21.	B. R.	9	10	-	40	35	-	28	-	-	22
22.	T. C.	4	10	-	33	39	-	27	-	-	19
23.	S. A.	9	9	40	28	26	-	28	-	-	30
24.	G. I.	12	12	92	70	56	-	46	-	-	39
25.	K. C.	8	12	51	-	-	-	24	-	-	12
26.	T. C.	10	0	-	36	33	-	30	-	-	32
27.	G. R.	26	13	136	123	80	-	84	-	-	18
28.	G. A.	16	8	-	34	24	-	24	-	-	20
29.	G. L.	13	20	76	61	60	-	61	-	-	92
30.	R. D.	13	14	53	44	36	-	32	-	-	38
31.	T. C.	9	5	-	72	72	-	46	-	-	34
32.	K. P.	15	16	68	86	54	-	29	-	-	23
33.	M. C.	16	17	143	82	73	-	36	-	-	25
$\bar{x}$		8,5	9,1	68,0	53,9	41,4	-	29,8	-	-	21,3
$\pm s_x$		6,1	5,5	35,8	30,1	16,5	-	13,5	-	-	16,3

Tabelle 6a: Blutglukosekonzentrationen (mg/dl) nach i.v.
Tolbutamidgabe (20 mg / kg)

Vergleichspersonen

Nr.	Name	Min. nach Tolbutamid								
		0	2	5	10	15	30	45	60	120
1.	D. A.	nicht getestet								
2.	L. M.	49	50	58	38	23	52	54	60	62
3.	R. D.	82	91	77	64	-	42	58	71	78
4.	W. C.	98	96	97	70	60	32	41	50	69
5.	P. A.	60	60	64	53	44	32	48	60	64
6.	S. C.	76	96	72	56	52	37	23	-	23
7.	W. K.	72	70	61	52	40	28	44	49	80
8.	B. W.	65	-	52	38	30	51	65	60	72
9.	R. G.	55	63	60	50	36	44	44	46	60
10.	Y. S.	72	74	68	49	38	38	44	48	54
11.	B. M.	48	47	62	42	38	24	28	38	52
12.	W. M.	64	50	45	32	20	18	24	29	40
13.	Z. D.	102	105	100	78	74	56	38	50	62
14.	W. A.	84	78	72	62	46	24	49	55	64
15.	E. K.	82	80	74	60	47	34	54	61	72
16.	M. B.	88	94	92	78	54	53	21	43	46
17.	W. F.	100	85	71	65	51	33	38	36	62
18.	E. T.	72	70	65	60	52	40	60	60	68
19.	D. K.	90	78	75	58	44	17	38	52	69

$\bar{x}$ 75,5 75,7 70,3 55,8 44,1 36,4 42,8 51,1 60,9

$\pm s_x$ 16,7 17,7 14,6 13,1 13,3 11,8 12,9 10,7 14,0

Tabelle 6b

Geschwister diabetischer Kinder

Nr.	Name	Min. nach Tolbutamid								
		0	2	5	10	15	30	45	60	120
1.	B. A.	86	86	70	56	50	32	40	50	45
2.	B. N.	67	64	64	56	30	56	56	48	60
3.	R. B.	68	64	61	48	33	34	46	45	50
4.	A. M.	81	73	61	48	35	42	46	52	53
5.	K. U.	62	42	50	34	26	34	34	38	38
6.	T. C.	101	-	90	70	66	42	48	58	58
7.	S. S.	78	-	64	46	38	56	51	46	42
8.	A. C.	98	96	90	80	68	36	57	54	54
9.	K. D.	70	66	73	36	32	20	36	44	50
10.	K. G.	117	110	94	55	42	36	46	46	46
11.	S. D.	136	114	100	86	60	26	36	50	50
12.	G. A.	142	134	130	116	105	76	36	50	68
13.	K. A.	112	-	100	81	75	44	75	75	92
14.	H. K.	140	136	120	98	88	36	42	46	70
15.	B. H.	176	-	172	144	127	72	50	66	81
16.	P. R.	110	105	100	86	70	31	65	70	75
17.	R. D.	70	70	64	56	45	22	70	64	74
18.	A. S.	56	70	78	81	84	79	66	56	56
19.	G. U.	84	-	78	68	58	52	72	72	81
20.	Z. R.	170	152	145	132	115	80	58	58	80
21.	B. R.	126	-	119	98	86	53	50	53	67
22.	T. C.	126	-	86	-	62	32	40	46	54
23.	S. A.	117	116	106	92	70	50	34	50	70
24.	G. I.	118	118	110	94	84	22	26	40	76
25.	K. C.	96	94	86	69	46	34	50	50	62
26.	T. C.	150	-	142	126	104	74	37	32	70
27.	G. R.	110	110	98	62	62	16	44	50	76
28.	G. A.	157	-	140	123	114	72	78	84	100
29.	G. L.	172	172	158	144	130	93	54	38	50
30.	R. D.	165	158	149	130	115	61	14	34	61
31.	T. C.	131	-	104	86	78	37	20	37	58
32.	K. P.	91	94	70	74	63	20	28	28	47
33.	M. C.	82	79	82	60	46	32	32	40	54

 $\bar{x}$ 111,1 101,0 95,9 82,3 69,9 45,5 46,6 50,6 62,7

 $\pm s_x$ 34,9 33,7 36,0 31,3 29,7 20,5 15,6 12,7 14,8

Tabelle 7a: Insulin-Konzentration ($\mu\text{E/ml}$) nach i. v. Tolbutamidgabe

Vergleichspersonen

Nr.	Name	Min. nach Tolbutamid								
		0	2	5	10	15	30	45	60	120

1.	D. A.	nicht getestet								
2.	L. M.	14	120	95	66	42	19	18	15	14
3.	R. D.	9	26	32	20	-	7	13	6	4
4.	W. C.	20	82	82	60	69	32	18	16	11
5.	P. A.	12	120	106	116	120	40	26	13	21
6.	S. C.	17	86	60	48	49	31	18	-	10
7.	W. K.	12	64	76	54	43	22	15	11	7
8.	B. W.	9	-	46	41	20	8	13	9	13
9.	R. G.	9	77	65	50	41	15	13	13	12
10.	Y. S.	9	39	20	18	12	7	7	6	7
11.	B. M.	-	40	36	35	33	25	13	12	11
12.	W. M.	14	73	63	50	33	18	17	13	12
13.	Z. D.	17	62	53	40	38	26	17	17	10
14.	W. A.	17	130	96	74	54	20	18	12	11
15.	E. K.	22	84	72	67	61	34	29	19	15
16.	M. B.	16	63	53	48	42	28	18	9	5
17.	W. F.	22	110	74	56	64	74	56	24	15
18.	E. T.	14	49	48	84	42	14	10	6	-
19.	D. K.	24	116	98	72	64	36	27	16	12

$\bar{x}$ 15,1 78,9 65,3 55,5 48,6 25,3 19,2 12,8 10,9

$\pm s_x$ 4,9 31,6 24,4 23,1 23,9 15,7 10,8 4,9 4,1

Tabelle 7b

Geschwister diabetischer Kinder

Nr.	Name	0	2	5	10	15	Min. nach Tolbutamid			
							30	45	60	120
1.	B. A.	23	36	33	36	29	26	26	24	24
2.	B. N.	10	79	46	40	24	16	8	20	8
3.	R. B.	8	70	69	53	14	-	8	6	7
4.	A. M.	8	48	32	35	14	12	10	8	9
5.	K. U.	0	56	48	32	18	6	6	6	7
6.	T. C.	11	-	36	34	31	20	7	8	1
7.	S. S.	14	-	44	25	17	10	10	-	10
8.	A. C.	5	43	31	25	22	24	8	4	4
9.	K. D.	14	-	10	58	42	21	10	9	8
10.	K. G.	8	74	48	43	39	12	6	3	3
11.	S. B.	25	125	100	92	77	36	12	14	10
12.	G. A.	34	110	90	70	78	51	33	13	9
13.	K. A.	-	-	145	134	88	28	23	18	14
14.	H. K.	13	73	63	52	40	27	16	10	9
15.	B. H.	23	-	47	48	48	30	19	17	9
16.	P. R.	19	62	50	42	40	28	16	13	11
17.	R. D.	14	38	39	42	38	20	23	19	14
18.	A. S.	16	114	79	72	60	17	12	9	6
19.	G. U.	6	-	38	38	32	13	9	9	4
20.	Z. R.	26	62	56	54	50	34	19	14	7
21.	B. R.	22	-	66	41	44	36	18	14	10
22.	T. C.	19	-	44	-	44	32	15	9	6
23.	S. A.	30	67	55	52	56	41	33	16	10
24.	G. J.	39	186	150	130	126	90	32	22	15
25.	K. C.	12	54	53	52	52	28	8	9	4
26.	T. C.	32	-	60	62	64	46	39	23	13
27.	G. R.	18	200	162	136	123	60	33	20	19
28.	G. A.	20	-	72	54	46	35	16	12	14
29.	G. L.	92	240	226	226	226	210	170	120	36
30.	R. D.	38	146	116	90	92	73	47	28	16
31.	T. C.	34	-	126	120	130	133	51	25	12
32.	K. P.	23	116	108	62	61	50	35	26	16
33.	M. C.	25	147	110	102	90	49	43	24	-

$\bar{x}$ 21,3 98,0 76,5 67,3 59,2 41,1 24,6 17,6 10,8

$\pm s_x$ 16,3 56,8 46,8 43,0 43,4 40,1 29,3 20,0 6,7

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. B. Weber
für die Überlassung dieses Themas im Jahre 1971 und
für die Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 30. September 1945 wurde ich als Tochter des Arztes Dr. Gerhard Wagner und seiner Ehefrau Erika, geb. Daum, in Tegernsee geboren.

1952 wurde ich in die Grundschule in Berlin eingeschult und legte 1966 an der Lilienthal Schule, einem neusprachlichen Gymnasium in Berlin, das Abitur ab.

Im Wintersemester 1966/67 begann ich das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin, wo ich 1970 die ärztliche Vorprüfung und im August 1973 das Staatsexamen ablegte.

Von meiner Medizinalassistentenzeit verbrachte ich 4 Monate in der Universitäts-Kinderklinik Berlin, 4 Monate auf der inneren Abteilung des Jüdischen Krankenhauses und 4 Monate auf der chirurgischen Abteilung des städtischen Behring-Krankenhauses ebenfalls in Berlin.

Seit der Erlangung meiner Approbation im Dezember 1974 arbeite ich als Ärztin auf der inneren Abteilung des Jüdischen Krankenhauses.

Am 15.10.1971 heiratete ich den Diplom-Kaufmann Giselher Friedemann.

DISSERTATIONS DRUCK MONATH
Wichurastr. 58c Tel. 030/7754777 1 Berlin 46